Schrittmacheraktivität in isolierten Bündeln glatter Muskulatur aus der Ringmuskulatur des Froschmagens.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gerhard Dahl

Saarbrücken

1973

Aus dem I. Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. Robert STÄMPFLI

Schrittmacheraktivität in isolierten Bündeln glatter Muskulatur aus der Ringmuskulatur des Froschmagens.

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gerhard D a h l
geb. am 17. 2. 1947 in Homburg/Saar

1973

Dekan: Prof. Dr.med. G.A. JUTZLER
Referent: Prof. Dr.med. W. BERGER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung wurde abgelegt am 12. Dezember 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODE	3
A. Präparation	3
B. Registriertechnik	4
1. Mechanische Aktivität	4
2. Elektrische Aktivität	6
C. Lösungen	7
D. Lokale Reizung mit Kalium-Ringerlösung	7
E. Dehnung	8
ERGEBNISSE	9
A. Spontane mechanische Aktivität	9
B. Spontane elektrische Aktivität	15
C. Schrittmacheraktivität	22
D. Fortleitung der spontanen elektrischen Aktivität	23
E. Lokale Reizung mit Kalium-Ringerlösung	28
F. Registrierung der mechanischen Aktivität einzelner Bündelabschnitte	32
G. Untersuchungen langer Muskelbündel	42
H. Lokalisation der Schrittmacher	50
I. Dehnung der Muskelbündel	53

Seite

DISKUSSION 62

ZUSAMMENFASSUNG 77

LITERATURVERZEICHNIS 79

E I N L E I T U N G

Isolierte Muskelstreifen aus der Ringmuskulatur des Froschmagens zeigen das Phänomen spontaner Aktivität in Form von repetitiven Kontraktionen (STÄMPFLI u. WESTERHEIDE 1959). In den Muskelstreifen wurden keine Ganglienzellen gefunden (BERGER 1963). Somit kann die spontane Aktivität wie die in der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes von Warmblütern als myogen angesehen werden (BOZLER 1941, BURNSTOCK, HOLMAN u. PROSSER 1963, SCHATZMANN 1964, TOMITA 1970). Die Muskelstreifen stellen Verbände von tausenden von glatten Muskelzellen dar, deren synchronisierte Aktivität die Frage nach dem Entstehungsort der spontanen Aktivität aufwirft. Beschränkt sich die Spontaneität auf spezialisierte Zellen, die als Schrittmacher die restlichen Zellen steuern oder sind alle Zellen zu spontaner Aktivität fähig? Im letzteren Fall könnte die Synchronisation darauf beruhen, daß entweder alle Zellen gleichzeitig spontan aktiv sind oder daß einige Zellen früher spontan aktiv als andere und damit Schrittmacher für die restlichen Zellen werden. SATO (1960) berichtet von Schrittmachern in der Ringmuskulatur des Krötenmagens, die "die Bereitschaft haben, in der Richtung von der großen zur kleinen Kurvatur aufzutreten"; diese Ergebnisse basieren auf Elektrogastrogrammen in situ. Die Fähigkeit aller Muskelzellen zu spontaner Aktivität wird allgemein für die glatte Muskulatur des Verdauungstraktes von Warmblütern angenommen (BOZLER 1948, BURNSTOCK et al. 1963). Dabei sollen nach TOMITA (1970) durch zusätzliche Mechanismen aktuelle Schrittmacher bestimmt werden können.

Über die Ausbildung der spontanen Aktivität in den einzelnen Schichten der Tunica muscularis von Warmblütermägen gibt es divergierende Angaben. PAPASOVA, NAGAI u. PROSSER (1968) finden, daß die spontane Aktivität im Katzenmagen von multiplen Regionen der Längsmuskulatur ausgeht und auf die Ringmuskulatur übertragen wird. Dies wird auch für den Dünndarm angenommen

(BORTOFF 1965, KOBAYASHI, NAGAI u. PROSSER 1966, HOLMAN 1968, KURIYAMA 1970).
Andererseits beschreiben KURIYAMA, OSA u. TASAKI (1970) und MAGARIBUCHI, OHBU, SAKAMOTO u. YAMAMOTO (1972), daß die spontane Aktivität im Magen des Meerschweinchens sowohl in der Längsmuskulatur als auch in der isolierten Ringmuskulatur auftritt. Beim Froschmagen ist diese Zuordnung nicht problematisch, da die spontane Aktivität in Muskelstreifen aus der mittleren Magenregion auftritt, in der die Tunica muscularis lediglich aus Ringmuskulatur besteht (GANSLER 1960).
Die spontane Aktivität in glatten Muskeln des Magendarmtraktes von Warmblütern ist charakterisiert durch langsame Änderungen des Membranpotentiales (slow waves). Sie initiieren entweder einzelne oder Salven schneller Potentialänderungen (spikes), die ihrerseits für die mechanische Aktivität verantwortlich sind (BURNSTOCK et al. 1963, KURIYAMA 1970). Aber auch slow waves allein sollen im Magen von Hund (DANIEL 1965, DANIEL u. IRWIN 1968), Katze (PAPASOVA et al. 1968) und Meerschweinchen (MAGARIBUCHI et al. 1972) Kontraktionen auslösen können, die bei zusätzlich auftretenden spikes grössere Amplituden erreichen sollen.
In der vorliegenden Arbeit wird versucht, durch Ableitung der elektrischen Aktivität mit extrazellulären Elektroden Aufschlüsse über die Entstehung und eventuelle Ausbreitung der spontanen Aktivität in Muskelstreifen aus der Ringmuskulatur des Froschmagens zu erhalten. Außerdem wird der Einfluß der Dehnung der Muskelstreifen auf die Manifestation der Spontanaktivität untersucht, da die Ruhelänge der Muskelstreifen nicht eindeutig zu definieren ist (ÅBERG u. AXELSSON 1965, AXELSSON 1970) und die Spontanaktivität einer Reihe von glatten Muskeln durch Dehnung nachhaltig beeinflusst wird (BOZLER 1938, 1947, BÜLBRING 1955, BURNSTOCK u. PROSSER 1960, GILLESPIE 1962).

M E T H O D E

Die Untersuchungen wurden an Muskelstreifen aus der Ringmuskulatur des Froschmagens (rana esculenta) durchgeführt. Es wurden Frösche beiderlei Geschlechts verwendet, die ungefüttert ständig in kühler Umgebung (5° C) gehalten wurden.

A. PRÄPARATION

Die Technik der Präparation der Muskelstreifen wurde von STÄMPFLI u. WESTERHEIDE (1959) angegeben:
Dem frisch dekapitierten Frosch wird der Magen entnommen. Durch zwei Schnitte senkrecht zur Längsachse des Magens wird ein etwa 5 mm breiter Magenring hergestellt. Wenn nicht anders vermerkt, wird der Ring dem mittleren Anteil des Magens entnommen. Der Magenring wird über einen konischen Stab aus Plexiglas gezogen, der mit einem Ende an der mit Ringerlösung gefüllten Präparierkammer befestigt ist. Unter optischer Kontrolle mit einem Binokularmikroskop werden die Serosa und nach Umstülpen des Ringes Mucosa und Submucosa mit einer feinen Pinzette und einer dünnen Nadel vorsichtig abpräpariert. Von der freiliegenden Muskulatur, die im mittleren Anteil des Magens nur aus Ringmuskulatur besteht, können nun Muskelbündel in der gewünschten Dicke abgespult werden. Üblicherweise werden Bündel von einem Durchmesser von 200 - 400 µ präpariert. Abweichungen werden bei der Besprechung der Ergebnisse jeweils vermerkt. Die Bündel werden über den ganzen Umfang des Magens oder

über einen Bruchteil davon abgespult. Somit können sie, bei Berücksichtigung des Magendurchmessers in situ, mit der entsprechenden Länge in die Versuchskammer eingespannt werden. Die Maße werden mit einem Okularmikrometer genommen. Zur Fixierung der Bündel in der Versuchskammer werden an die Bündelenden Schlaufen aus Nylonfäden geknotet.

B. REGISTRIERTECHNIK

1. Mechanische Aktivität

Das Bündel ist in der Versuchskammer, eine 3 ml fassende Plexiglaswanne, mit den an den Enden angebrachten Schlaufen zwischen zwei Platinhaken eingespannt und wird mit Ringerlösung bespült. Einer der beiden Haken wird von einem Mikromanipulator getragen, der andere ist zur Registrierung der mechanischen Aktivität des Bündels mit einem mechanoelektrischen Umwandler (Transducer) vom Typ Grass FT 03 verbunden. Mit dieser Methode wird lediglich die mechanische Gesamtaktivität des Bündels erfaßt. Im Verlauf der Untersuchungen ergaben sich indessen Anzeichen, daß die spontane Aktivität das Bündel nicht gleichmäßig erfaßt. Während spontaner Kontraktionen konnten bei Betrachtung mit dem Mikroskop Bewegungen einzelner Bündelabschnitte festgestellt werden, die mit Hilfe einer Oberflächenmarkierung der Bündel untersucht wurden. Für die Markierung sind Kohlepartikel

gut geeignet (HABERY, WOHLFARTH-BOTTERMANN u. STOCKEM 1969). Aktivkohle (Merck) wird in einem Mörser zerkleinert und die so gewonnenen Partikel in Ringerlösung suspendiert. Die Muskelbündel werden in diese Suspension getaucht, dabei bleiben an der Oberfläche des Bündels Kohlepartikel haften. Das markierte Bündel wird in die Versuchskammer eingespannt und während spontanen Kontraktionen in rascher Folge photographiert (Kamera mit Serienauslöser vom Typ ROBOT ROYAL). An einem Ende des ruhenden Muskels ragt eine dünne Nadel in die Versuchskammer, die als Fixpunkt für die Orientierung dient. Bei den photographischen Aufnahmen ist die Längsachse des Muskelbündels immer horizontal abgebildet. Die einzelnen Bilder aus einer Serie von Aufnahmen werden so übereinandergelegt, daß die Verbindungslinie der Orientierungspunkte eine Senkrechte bildet. Das Bild des noch ruhenden Bündels liegt oben. Nach unten folgen die Bilder des sich kontrahierenden Bündels entsprechend der zeitlichen Folge der Aufnahmen. Die horizontale Verschiebung der Partikel im Verlauf der Bildserie gibt Aufschluß über den zeitlichen Verlauf und das Ausmaß der Verkürzung bzw. Dehnung der Bündelabschnitte, die zwischen benachbarten Partikeln liegen. Bildserien, in denen die Partikel auch vertikal verschoben waren (bei Verdrillung des Bündels), wurden nicht verwertet.

2. Elektrische Aktivität

Die elektrische Aktivität wird bipolar mit extrazellulären Ag/AgCl Elektroden abgeleitet. Zur Erhöhung des Außenwiderstandes wird während des Meßvorgangs der Flüssigkeitsspiegel in der Versuchskammer unter das Niveau des Bündels gesenkt und damit das Bündel der Luft exponiert. Ein Teil der Versuche wurde in Paraffin durchgeführt, dies führte zu keiner Abweichung der Resultate. Der einfacheren Durchführung wegen wurde die Registrierung in Luft vorgezogen. Zur Reduzierung von Bewegungsartefakten wird der Kontakt der Ableitelektroden mit dem Muskel über dünne, mit Ringerlösung getränkte Baumwollfäden hergestellt, die den Bewegungen der Bündelabschnitte folgen. Die Elektroden werden von Mikromanipulatoren getragen und können damit in die einzelnen Bündelabschnitte manövriert werden.

Mechanische und elektrische Aktivität der Bündel werden fortlaufend mit einem Schreiber (Grass Polygraph) aufgezeichnet und gleichzeitig bei höherer zeitlicher Auflösung mit einem Kathodenstrahloszillographen (Tektronix 565) registriert. Das Leuchtschirmbild wird photographisch festgehalten.

C. LÖSUNGEN

Die für die Untersuchungen benutzte Ringerlösung hat folgende Zusammensetzung (Angaben in mMol/l):
NaCl 110, KCl 2,5, $CaCl_2$ 1,8, Tris HCl Puffer 5, (pH 7,3).
Bei Ringerlösungen mit höherem Kaliumgehalt werden äquimolare Mengen NaCl durch KCl ersetzt.

D. LOKALE REIZUNG MIT KALIUM-RINGERLÖSUNG

Zur lokalen Kalium-Reizung wurde die Versuchskammer modifiziert. Das Bündel wird durch Löcher in zwei dünnen Gummimembranen gezogen, die senkrecht zur Längsachse des Bündels angebracht sind und die Versuchskammer in drei Kompartimente unterteilen. Die beiden äußeren Kompartimente werden mit Ringerlösung durchspült (bei Ableitung der elektrischen Aktivität wird der Flüssigkeitsspiegel unter das Niveau des Bündels gesenkt), das mittlere Kompartiment zwischen den Gummimembranen wird alternierend mit Ringerlösung und Kalium-Ringerlösung (40 mMol KCl/l) bespült. Die Größe des mittleren Kompartiments kann durch bewegliche Anordnung einer Gummimembran variiert werden. Die Untersuchungen werden in der Regel bei einem Membranabstand von 200 µ durchgeführt. Dabei können die Lösungen in etwas weniger als 0,5 sec vollständig ausgetauscht werden. Das Bündel ist an Haken befestigt, die, von Mikromanipulatoren getragen, keine Verbindung mit der Versuchskammer haben. Durch Verschieben der Versuchskammer kann somit das mittlere Kompartiment an

die jeweils vorgesehene Stelle des Bündels gebracht werden. Zur Registrierung der mechanischen Aktivität ist ein Haken mit einem mechanoelektrischen Transducer verbunden.

Die Durchmesser der Löcher in den Gummimembranen können dem Bündeldurchmesser angepaßt werden. Dazu wird eine Technik benutzt, die BERGER u. BARR (1969) angegeben haben: die Gummimembranen sind auf Plexiglasträger mit zentraler Bohrung geklebt. Die Bohrung ist von einem parabolischen Vorsprung und dieser wiederum von einer Vertiefung des Plexiglasträgers umgeben. Die Vertiefung ist mit einer Injektionsspritze verbunden. Beim Zurückziehen des Spritzenstempels wird durch den entstehenden Unterdruck die Gummimembran in die Vertiefung gezogen. Ein vorher in Höhe der Bohrung mit einem dünnen erhitzten Draht gesetztes Loch in der Gummimembran wird dadurch erweitert bis es eine passende Größe für das zu untersuchende Bündel hat.

E. DEHNUNG

Die Bündel werden durch Verschiebung eines Befestigungshakens mit dem Mikromanipulatur manuell bis zu einem Anschlag, der die neue Länge vorgibt, gedehnt. Mit dieser Methode können die Bündel um 4-6 mm/sec gedehnt werden. Da dies ausreicht um die Bündel zu aktivieren, und da die Ergebnisse gut reproduzierbar waren, wurde auf die Entwicklung einer verfeinerten Methode verzichtet.

E R G E B N I S S E

A. SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT

Isolierte Bündel der Ringmuskulatur des Froschmagens zeigen wie andere intestinale Muskulatur spontane rhythmische Aktivität (STÄMPFLI u. WESTERHEIDE 1959). Die spontanen Kontraktionen können zum Teil gleich nach der Präparation registriert werden, oft treten sie aber erst nach einem Intervall auf, das von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden dauern kann. STÄMPFLI u. WESTERHEIDE (1959) haben gezeigt, daß eine vorausgehende Bespülung des Bündels mit Ringerlösung hohen Kaliumgehaltes die Entwicklung spontaner Aktivität begünstigt. DAWKINS u. BOHR (1960) und GOODFORD u. HERMANSEN (1961) haben festgestellt, daß die Muskelzellen der Aorta bzw. Taenia Coli durch die Präparation von Bündeln Kalium verlieren. Der Kaliumverlust betrifft dabei offensichtlich nicht nur verletzte Zellen an der Außenseite der Bündel, sondern auch zentral gelegene, unverletzte Zellen. Im Anschluß an den Kaliumverlust findet eine Erholungsphase statt, in der die Zellen wieder Kalium aufnehmen. Die Aufnahme wird durch Erhöhung des Kaliumgehaltes der Badlösung beschleunigt (BARR, HEADINGS u. BOHR 1962). Das Intervall zwischen Präparation und Auftreten von spontaner Aktivität kann bei den hier verwendeten Muskelbündeln durch Präparation der Bündel in Kalium-Ringerlösung auf wenige Minuten reduziert

werden; bei vielen Bündeln ist die spontane Aktivität auch sofort vorhanden. Derselbe Effekt tritt auch bei Bespülung mit Kalium-Ringerlösung nach der Präparation des Bündels ein.

Die Bespülung mit Kalium-Ringerlösung löst eine vorübergehende mechanische Spannungszunahme des Bündels aus. Im Gegensatz zu anderen glatten Muskeln, z.B. Taenia Coli, relaxiert das Bündel in der Lösung mit hohem Kaliumgehalt vollständig. Zur Unterscheidung von den langdauernden Kaliumkontrakturen anderer glatter Muskeln wird die Spannungsänderung mit Kaliumkontraktion bezeichnet. Bei Bespülung mit Lösungen steigenden Kaliumgehaltes erreicht die Amplitude der Kaliumkontraktion einen maximalen Wert ab einem Kaliumgehalt von 40 mMol/l. Ein höherer Kaliumgehalt steigert die Amplitude nicht mehr. Für die weiteren Untersuchungen wird nur noch die Ringerlösung mit 40 mMol/l Kaliumgehalt verwendet.

Die Dauer der Kaliumkontraktion ist abhängig von der Dicke des Bündels (Abb. 1). Während bei dünnen Bündeln die Kontraktion schon nach etwa 15 Sekunden beendet ist, dauert sie bei dickeren Bündeln bis zu einer Minute. Außerdem wird die Kontraktionsamplitude bei dicken Bündeln nicht der Querschnittszunahme entsprechend gesteigert. In Abb. 1 sind Kontraktionen von Bündeln unterschiedlicher Dicke dargestellt, die durch Bespülung mit Kalium-Ringerlösung ausgelöst wurden. Muskel A hat einen Durchmesser von 150 μ,

ist 6 mm lang und entwickelt bei einer Kontraktionsdauer von 15 sec eine auf den Querschnitt bezogene maximale Spannung von etwa 1,5 kg/cm^2. Der Durchmesser von Muskel B beträgt 550 µ, er ist ebenfalls 6 mm lang, die Kontraktion dauert 53 sec, und die maximale Spannungsentwicklung wird mit etwa 0,5 kg/cm^2 gemessen. Die Querschnittsangabe beruht auf Messung des Bündeldurchmessers mit einem Okularmikrometer und der Annahme, daß das Bündel zylindrisch ist. Die an der Oberfläche der Bündel gelegenen Zellen sind mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Präparation verletzt. Bei dünnen Bündeln dürfte das Verhältnis von unverletzten Zellen zu verletzten ungünstiger sein als bei dicken Bündeln. Der Querschnitt kann mit dieser Methode somit nur abgeschätzt werden; die Werte der auf ihn bezogenen Spannungsentwicklung haben lediglich orientierenden Charakter.

Die langsamere Spannungsentwicklung und die größere Dauer der Kontraktion deuten darauf hin, daß bei dickeren Bündeln die Diffusionswege zu groß sind, als daß alle Muskelzellen gleichzeitig durch Kalium aktiviert werden könnten. Um eine zeitliche Dispersion gering zu halten, wurden für die Bestimmung der Amplituden von Kaliumkontraktionen im folgenden nur Bündel mit etwa 200 µ Durchmesser verwandt.

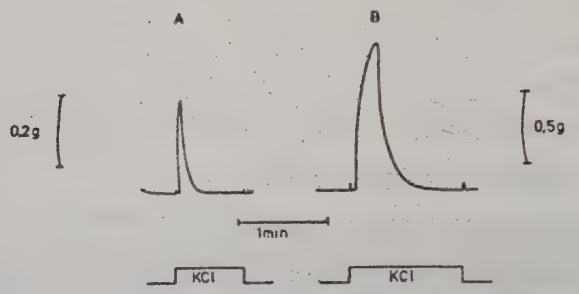


Abb. 1: Kalium-Kontraktionen von Bündeln unterschiedlicher Dicke.
Bündellänge jeweils 6 mm, Durchmesser von Bündel A = 150 µ, von Bündel B = 550 µ.
Die Kontraktionsdauer ist in A 15 Sekunden und in B 53 Sekunden.
Die Kontraktionsamplitude bezogen auf den Querschnitt beträgt in A 1,5 kg/cm^2, in B 0,5 kg/cm^2.

Nach Applikation von Kalium-Ringerlösung vergehen nach Umschalten auf Bespülung mit normaler Ringerlösung durchschnittlich ein bis zwei Minuten bis spontane Kontraktionen auftreten (Abb. 2). Bei langen Bündeln (Abb. 2A) ist das Kontraktionsbild der spontanen Aktionen unregelmäßig. Die Amplituden sind unterschiedlich hoch und erreichen nicht die der Kaliumkontraktion. Eine genaue Analyse ergibt, daß die zeitliche Folge der Kontraktionen inkonstant ist. Einige Kontraktionen sind mehrgipflig und erinnern an einen in-

kompletten Tetanus. Bei mikroskopischer Betrachtung der Bündel können während der Kontraktionen Bewegungen kleiner Abschnitte des Bündels aufgelöst werden. Dies und die Tatsache, daß die Amplituden der spontanen Kontraktionen kleiner sind als die der Kaliumkontraktion, sind Hinweis auf eine partielle Erfassung des Bündels durch die spontane Aktivität. Um dies zu prüfen, wurden lange Bündel nach Registrierung ihrer Aktivität durch Schnitte in kleinere Abschnitte zerlegt. Bei einigen dieser Abschnitte trat keine spontane Aktivität mehr auf, während andere weiterhin spontan aktiv waren. Abb. 2B zeigt die Kaliumkontraktion und spontane Kontraktionen eines Abschnittes des Bündels von Abb. 2A. Die Länge dieses verkürzten Bündels beträgt 1/4 der Ausgangslänge (4,5 mm). Die spontanen Kontraktionen sind eingipflig, ihre zeitliche Folge ist konstant, ihre Amplituden sind gleich und erreichen die der Kaliumkontraktion. Ihre Frequenz liegt zwischen 2 - 4 Kontraktionen pro Minute bei 22° C. Sie ist abhängig von der Temperatur (Abb. 3) mit einem Q_{10} Wert von 2,3 zwischen 12° und 22° C (n = 10). Die Gesamtaktivität langer Bündel ist somit möglicherweise durch das Zusammenwirken einzelner Bündelabschnitte bestimmt. Um vereinfachte Versuchsbedingungen zu haben, wurden für die weiteren Untersuchungen vorerst nur kurze Bündel verwandt, die regelmäßige spontane Aktivität aufwiesen.

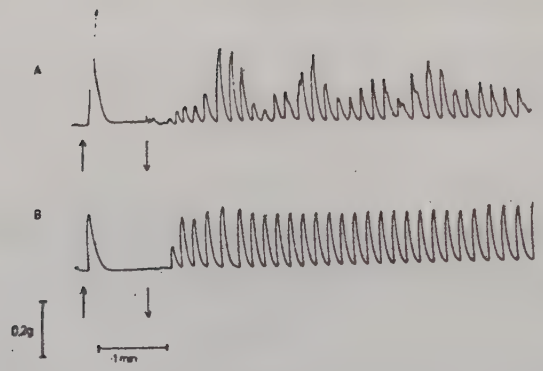


Abb. 2: Kontraktionsfolge eines Muskelbündels vor und nach Verkürzung.
Der Bündeldurchmesser ist 0,2 mm. Die Bündellänge beträgt in A 20 mm und entspricht dem Umfang des Magenabschnittes, aus dem das Bündel präpariert wurde. In B dasselbe Bündel nach Verkürzung durch Abschneiden eines Bündelteiles auf 1/4 der Ausgangslänge (5 mm). Die ersten Kontraktionen in A und B (zwischen den Pfeilen) sind Kaliumkontraktionen, danach folgen spontane Kontraktionen in Ringerlösung, die in A unregelmäßig sind, indessen ist das verkürzte Bündel mit konstanter Frequenz und gleichmäßigen Amplituden tätig.

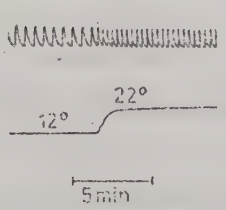


Abb. 3: Einfluß der Temperatur der Badlösung (unten) auf die Frequenz der spontanen mechanischen Aktionen (oben) eines kurzen Bündels (l = 3,5 mm) mit regelmäßiger Aktivität.

B. SPONTANE ELEKTRISCHE AKTIVITÄT

Während spontaner Aktivität können zwischen zwei längs des Bündels gelegenen extrazellulären Ableitelektroden Potentialänderungen registriert werden (Abb. 4). Die Potentialänderungen sind gleich konfiguriert, solange die elektrische Aktivität von denselben Bündelabschnitten abgeleitet wird. Indessen variiert ihre Konfiguration bei Änderung des Ableitortes (Abb. 5). Wird die Bündelregion unter einer Ableitelektrode durch Quetschen des Bündels oder Applikation von KCl-Kristallen unerregbar gemacht, dann wird die Erregung des Bündelabschnittes unter der zweiten Elektrode als monophasisch negative Potential-

änderung registriert. Bei biphasischer Registrierung findet eine Negativierung einer Ableitelektrode statt, der nach einem kurzen Intervall ein entgegengesetzter Ausschlag folgt.Nach BOZLER (1941) sind die Potentialänderungen somit als fortgeleitete Summenaktionspotentiale anzusehen. Die Ausbreitungsrichtung der Erregung ist aus der zeitlichen Folge der Negativität an den Ableitelektroden absehbar. Wird das Elektrodenpaar bei gleichbleibendem Elektrodenabstand schrittweise entgegengesetzt zur Ausbreitungsrichtung der Erregung in der Längsachse des Bündels verschoben, werden die Amplituden der elektrischen Aktivität mit jedem Schritt größer, bis eine Region des Bündels erreicht wird, wo die Amplituden stark verringert sind oder keine elektrische Aktivität mehr abzuleiten ist. Wird das Elektrodenpaar über diesen Bereich hinausgeschoben, können wieder Summenaktionspotentiale mit großer Amplitude registriert werden, aber sie sind invertiert (Abb. 5a).

Verschiebung des Elektrodenpaares in der Ausbreitungsrichtung der Erregung führt zuerst zu Summenaktionspotentialen geringerer Amplitude, dann verschwindet die positive Welle (Abb. 5b). Das so registrierte monophasische Summenaktionspotential bleibt unverändert, wenn nun zwischen den beiden Ableitelektroden gequetscht wird.

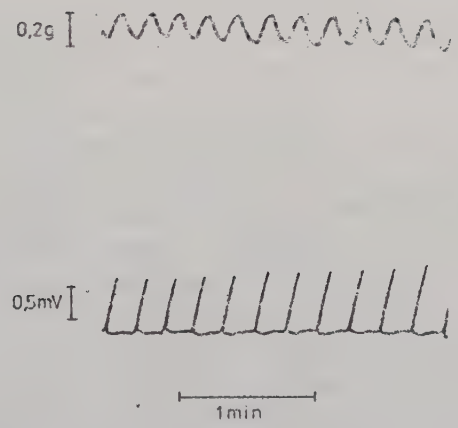


Abb. 4: Spontane mechanische (oben) und elektrische (unten) Aktionen eines kurzen Bündels (l = 7 mm) mit regelmäßiger Aktivität. Die elektrische Aktivität wird mit bipolarer extrazellulärer Ableitung (zwei Ableitelektroden längs des Bündels) registriert. Der Abstand zwischen den Elektroden beträgt 4 mm. Jede spontane Kontraktion wird von einer Potentialänderung eingeleitet, die ihrerseits alle die gleiche Konfiguration aufweisen solange der Ort der Ableitung unverändert bleibt.

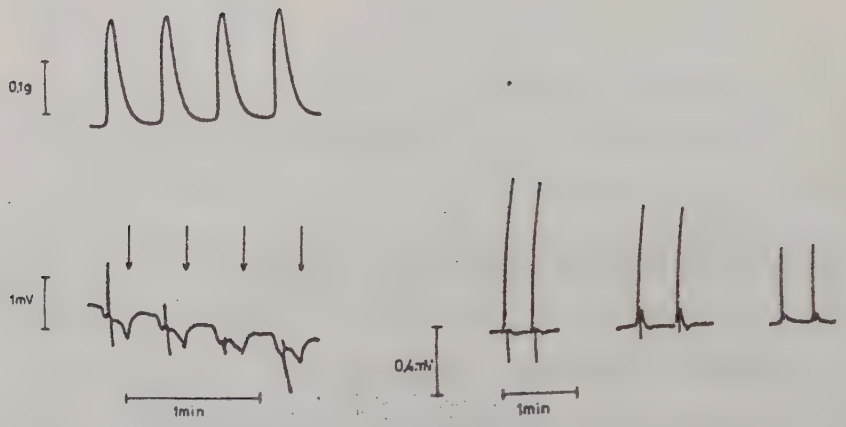


Abb. 5a Abb. 5b

Abb. 5: Abhängigkeit der Konfiguration der spontanen elektrischen Aktivität vom Ort der Registrierung.
Nach Registrierung biphasischer Potentialänderungen werden die Ableitelektroden mit gleichbleibendem Abstand von 2 mm schrittweise entlang des Bündels verschoben.

a) Verschiebung der Ableitelektroden zwischen spontanen Aktionen (↓) um jeweils 0,5 mm entlang des Bündels entgegengesetzt zur Ausbreitungsrichtung der Erregung (sie wird aus der Folge der Negativierung der Ableitelektroden angenommen). Sie führt in einem bestimmten Bündelabschnitt zu einer Reduzierung der Amplituden der elektrischen Aktivität (unten), weitere Verschiebung führt zu einer Inversion der Potentialänderungen, die wieder größere Amplituden

aufweisen. Im Anschluß an die schnellen Potentialänderungen, die als spontane elektrische Aktivität angesehen werden, folgen hier noch langsame Potentialänderungen, die zeitlich mit dem Verschieben der Ableitelektroden zusammenfallen; sie bleiben aus, wenn die Elektroden nicht verschoben werden (Abb. 5b); sie werden daher als Bewegungsartefakte angesehen.
Im Gegensatz zur elektrischen Aktivität bleiben die mechanischen Aktionen (oben) unverändert.

Abb. 5b) Elektrische Aktivität desselben Bündels wie 5a), indessen werden die Ableitelektroden jeweils nach zwei spontanen Aktionen um 2 mm in Ausbreitungsrichtung der Erregung entlang des Bündels verschoben. Die elektrische Aktivität wird mit geringerer Amplitude registriert und der ursprünglich biphasische Verlauf wird monophasisch, je weiter die Elektroden verschoben werden.

Zur weiteren Untersuchung der Erregungsausbreitung wurde eine gleichzeitige Registrierung der spontanen elektrischen Aktivitäten in verschiedenen Abschnitten des Bündels durchgeführt. Dabei wurden Potentialdifferenzen zwischen zwei Ableitelektroden und einer gemeinsamen Referenzelektrode gemessen (Schema Abb. 6). Nach Ableitung biphasischer Potentialänderungen wird die Referenzelektrode in Ausbreitungsrichtung der Erregung entlang des Bündels verschoben bis die Potentialänderungen monophasisch werden. Die Originalregistrierung in Abb. 6 zeigt, daß die monophasische Potentialänderung mit zeitlicher Verzögerung (Δt) unter den beiden Ableitelektroden E_1 und E_2 auftritt. Δt ist

bei allen spontanen Aktionen gleich. Die Folge, in der die Potentialänderung die Ableitelektroden erreicht, bestätigt die Ausbreitungsrichtung, wie sie bei der Registrierung biphasischer Potentialänderungen angenommen wurde.

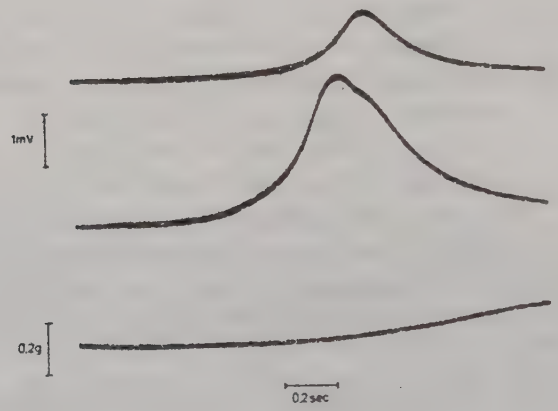
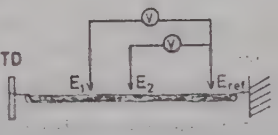


Abb. 6: Registrierbeispiel einer spontanen Aktion bei hoher zeitlicher Auflösung.



Die elektrische Aktivität wird zwischen zwei räumlich getrennten Elektroden (E_1 und E_2) und einer gemeinsamen (E_{ref}) registriert und die mechanische Aktivität mit einem Transducer (TD) (siehe Schema). Die Elektrode E_{ref} liegt einem Bündelabschnitt an, in dem mit der hier angewandten Methode keine elektrische Aktivität registrierbar ist; somit kommt die Erregung

unter E_1 und E_2 als monophasische Potentialänderung zur Registrierung (siehe Abb. 5b). Die Potentialänderung wird von E_2 (oben) mit zeitlicher Verzögerung und geringerer Amplitude gegenüber E_1 (Mitte) registriert und geht der mechanischen Aktion (unten) voraus. Der Abstand zwischen E_1 und E_2 beträgt 1,5 mm, E_{ref} ist 6 mm von E_2 entfernt. Die Länge des Bündels ist 9,2 mm.

Wird E_1 entgegengesetzt zur Ausbreitungsrichtung der Erregung entlang des Bündels verschoben, erfolgt eine Vergrößerung von Δt bis zu einem maximalen Wert, dann wird Δt wieder geringer. Der maximale Wert für Δt wird im gleichen Abschnitt des Bündels registriert, in dem der oben beschriebene Umschlagpunkt der biphasischen Potentialänderung liegt. Die Erregung erscheint in diesem Abschnitt des Bündels zuerst. Dieser Bündelabschnitt ist somit seiner Funktion nach Schrittmacher für die angrenzenden Regionen. Die vom Schrittmacher ausgehende Erregung breitet sich mit gleichbleibender Geschwindigkeit über weitere Abschnitte längs des Bündels aus, was dadurch bestätigt wird, daß Δt konstant bleibt, wenn E_1 und E_2 in gleichbleibendem Abstand bis zur Schrittmacherregion verschoben werden. Hat bei diesem Verfahren E_1 die Schrittmacherregion passiert, geht Δt gegen 0, wenn E_1 auf der einen Seite und E_2 auf der anderen jeweils gleichen Abstand zum Schrittmacher haben. Δt erreicht wieder den Ausgangswert, wenn auch E_2 die Schrittmacherregion passiert hat; nun erreicht die

Aktivität zuerst E_2 und dann E_1. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung des beschriebenen Abschnittes als Schrittmacher.

Sind in der gleichen Registrieranordnung E_1 und E_2 zur gleichen Seite des Schrittmacherabschnitts gelegen, kann aus dem Abstand der Ableitelektroden und Δt die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung bestimmt werden. Δt wird zwischen den Gipfelpunkten der Potentialänderungen, die von E_1 und E_2 registriert werden, gemessen. Für 20 untersuchte Bündel wurde bei 22° C ein mittlerer Wert von $15{,}3 \pm 1{,}4$ mm/sec gefunden.

C. SCHRITTMACHERAKTIVITÄT

Die Schrittmacheraktivität beschränkt sich jeweils auf einen bestimmten Bündelabschnitt. Die Lokalisation ändert sich nicht, selbst wenn die spontane Aktivität nach vorübergehender Unterbrechung, z.B. durch Bespülung des Bündels mit Kalium-Ringerlösung, wiederkehrt. Wie erwähnt, wurden für die Untersuchungen nur kurze Bündel mit regelmäßiger spontaner Aktivität verwendet. Aber auch mit dieser Einschränkung stehen die Ergebnisse im Widerspruch zu Daten von BOZLER (1948), BURNSTOCK et al. (1963), SCHATZMANN (1964) und TOMITA (1970), die an anderen intestinalen

Muskeln, vor allem Taenia Coli, gefunden haben, daß die Erregung in allen Bündelabschnitten ausgelöst werden kann. Zur weiteren Untersuchung dieser Frage wurden Schrittmacherabschnitte, deren Lokalisation wie oben beschrieben bestimmt wurde, durch Abschneiden vom Muskelbündel entfernt. Die Bündel wiesen danach weder elektrische noch mechanische Spontanaktivität auf, dagegen waren Kaliumkontraktionen noch auszulösen, was für die Unversehrtheit des Bündels spricht. Auch nach mehrfacher Bespülung mit Kalium-Ringerlösung war keine Spontanaktivität festzustellen. Lediglich nach energischer Dehnung (um das Doppelte der Ausgangslänge) des Bündels, die bei der Taenia Coli die Membran depolarisiert und die spontane Aktivität verstärkt (BOZLER 1938 b, BÜLBRING 1955), trat bei wenigen Bündeln für wenige Minuten unregelmäßige spontane Aktivität auf, während die meisten auch nach dieser Behandlung in Ruhe verharrten. Dies kann als weiterer Hinweis dafür gelten, daß in der Ringmuskulatur des Froschmagens lediglich vereinzelte Abschnitte dazu fähig sind, Schrittmacherfunktion auszuüben.

D. FORTLEITUNG DER SPONTANEN ELEKTRISCHEN AKTIVITÄT

Bei der Besprechung der biphasischen Registrierung der elektrischen Aktivität wurde auf die unterschiedlichen Amplituden der Summenaktionspotentiale in verschiedenen Bündelabschnitten hingewiesen. Ebenso verhalten sich die

Amplituden bei monophasischer Registrierung, wie es aus der Originalregistrierung in Abb. 6 hervorgeht. Hier werden von der dem Schrittmacher näher gelegenen Elektrode E_1 Summenaktionspotentiale größerer Amplitude abgeleitet als von der weiter entfernt liegenden Elektrode E_2. Dies könnte dadurch verursacht sein, daß entsprechend den Abständen zwischen E_1 und E_{ref} sowie E_2 und E_{ref} der kleinere elektrische Außenwiderstand zwischen E_2 und E_{ref} zu einem geringeren Spannungsabfall führt. Verschiebt man jedoch alle Elektroden mit gleichbleibendem Abstand entlang des Bündels bis E_1 die ursprüngliche Position von E_2 einnimmt, werden von ihr Summenaktionspotentiale gleicher Amplitude abgeleitet wie zuvor von E_2, während nun von E_2 wiederum Potentialänderungen kleinerer Amplitude registriert werden. Ebenso kann E_{ref} bis zu 3 mm an E_2 genähert werden ohne daß sich die Amplituden ändern. Daraus wird geschlossen, daß die Erregung die einzelnen Bündelabschnitte in unterschiedlichem Ausmaß erfasst. Die elektrische Aktivität ist in den Schrittmacherregionen der Bündel maximal; hier können Summenaktionspotentiale mit Amplituden zwischen 1 und 2 mV (Höchstwert 4 mV) registriert werden. Mit der Entfernung von den Schrittmacherregionen werden die Amplituden geringer; ab 7 mm kann mit Außenelektroden keine elektrische Aktivität mehr abgeleitet werden. Abb. 7 zeigt diese Abhängigkeit

der Amplituden der elektrischen Aktivität vom Abstand zur Schrittmacherregion; ihr liegen Untersuchungen an 20 Bündeln zugrunde. Die Länge des von der Erregung erfaßten Bündelteiles scheint von der Bündeldicke im Bereich zwischen 200 - 600 µ Durchmesser unabhängig zu sein (Tab. 1). Bündel noch geringeren Durchmessers konnten indessen nicht mit genügender Länge präpariert werden, um die Erregungsweite bestimmen zu können. Aber auch bei Ihnen werden fortgeleitete spontane Erregungen festgestellt.

Depolarisation der Muskelzellen durch Bespülung mit 5 mMol Kalium-Ringerlösung hat ebenfalls keinen gesicherten Einfluß auf die Weite der Erregungsausbreitung. Die Frequenz der spontanen Aktionen wird indessen um 26% (von 2,8/min auf 3,53/min; n = 6) gesteigert.

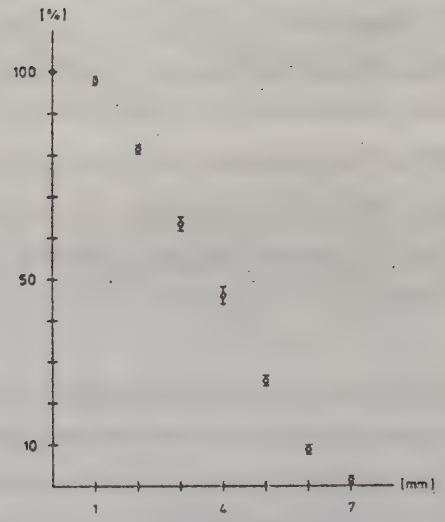


Abb. 7: Abhängigkeit der Amplituden der Summenaktionspotentiale vom Abstand zur Schrittmacherregion bei spontaner Aktivität.
Ordinate: Amplituden der Summenaktionspotentiale in % des über der Schrittmacherregion gemessenen Maximum, das mit 100% angegeben ist (Mittelwerte und Streuung, n = 20).
Abszisse: Abstand zur Schrittmacherregion (= 0) in mm.

Tabelle 1: Die Amplituden der spontanen elektrischen Aktivität als Funktion des Ortes bei Bündeln verschiedener Dicke.
In der linken Spalte sind die Durchmesser der Bündel (gemessen mit einem Okularmikrometer) angegeben, es folgen die über den Schrittmacherregionen gemessenen maximalen Amplituden der elektrischen Aktivität; in den weiteren Spalten sind die Amplituden dem Abstand des betreffenden Bündelabschnitts zur Schrittmacherregion zugeordnet.

Bündeldurchmesser in µ	maxim. Ampl.	1	2	3	4	5	6	7	8	mm
550	1,6	1,6	1,3	1,0	0,65	0,35	0,05	0		
440	1,5	1,5	1,2	1,0	0,7	0,4	0,15			
500	2,0	2,0	1,7	1,4	1,0	0,65	0,2	0,1	0	
350	2,2	2,2	1,8	1,3	1,05	0,55	0,3	0,1	0	mV
600	1,4		1,2	0,8	0,6	0,4	0,1			
300	1,6	1,6	1,3	1,1	0,9	0,4	0,15	0		
220	1,25	1,20	1,05	0,9	0,7	0,3				

E. LOKALE REIZUNG MIT KALIUM-RINGERLÖSUNG

Die Tatsache, daß die Erregung bei allen spontanen Aktionen jeweils nur dieselben Teile des Bündels erfaßt, könnte vermuten lassen, daß die Erregungsausbreitung durch unterschiedliche,fixierte Eigenschaften der einzelnen Bündelabschnitte limitiert wird. Zur Prüfung dieser Frage wurden die Bündel gereizt und die Erregungsausbreitung von verschiedenen Reizorten im Bündel studiert. Elektrische Reizung mit extrazellulären Elektroden erwies sich als unzweckmäßig, da nur kurze Bündel mit regelmäßiger Spontanaktivität untersucht werden sollten und die für elektrische Reizung notwendigen Bündelabschnitte einen zu großen Anteil an der gesamten Bündellänge ausmachten. Zudem waren die Reizerfolge nicht gut reproduzierbar. Als wesentlich günstiger erwies sich eine lokale Reizung des Bündels mit Kalium-Ringerlösung. Ihre Durchführung wurde in Abschnitt METHODE dargestellt. Die Registriertechnik ist die gleiche wie in Schema Abb. 6: E_{ref} wird hier soweit vom Kalium bespülten Abschnitt entfernt, bis die Potentialänderungen monophasisch werden, E_2 wird schrittweise entlang des Bündels verschoben, während E_1 als Kontrollelektrode direkt an dem Abschnitt des Bündels verbleibt, der dem Kalium bespülten angrenzt. Es wurden sowohl spontan aktive wie ruhende Bündel untersucht.

Kalium-Ringerlösung vermindert das Membranpotential der Muskelzellen (BERGER 1963) in dem bespülten Kompartiment, und es werden Summenaktionspotentiale ausgelöst, die die

angrenzenden Bündelregionen in der gleichen Art erfassen,wie die von natürlichen Schrittmachern ausgehenden (Abb. 8a). Die Amplituden der Summenaktionspotentiale haben einen maximalen Wert in den dem Kompartiment angrenzenden Bündelabschnitten, sie werden mit zunehmender Entfernung von dem Kompartiment kleiner; ist der Abstand zum Reizort größer als 7 mm,kann mit Außenelektroden keine elektrische Aktivität mehr abgeleitet werden. Die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung beträgt wie bei spontanen Aktionen 15 mm/sec. Die Bündel können auch mit bis zu 50% höheren Frequenzen als die Spontanfrequenz gereizt werden, ohne daß die Erregungsausbreitung verändert wird. Durch Variation der Weite des bespülten Abschnittes wurde festgestellt, daß Bespülung eines 100 µ breiten Abschnittes ausreicht, um das Bündel zu aktivieren. Verschiebung des Kompartiments zeigt, daß das Bündel, unabhängig davon wo gereizt wird, in der oben beschriebenen Art (Abb. 8a) aktiviert wird, d.h. die Weite der aktiven Bündelregion bleibt unverändert. Nach Veränderung des Reizortes tritt die volle Aktivierung aber meistens erst ab dem 4. bis 5. Reiz ein, die vorangehenden Reize werden dann mit elektrischer und mechanischer Aktivität kleinerer Amplitude beantwortet.

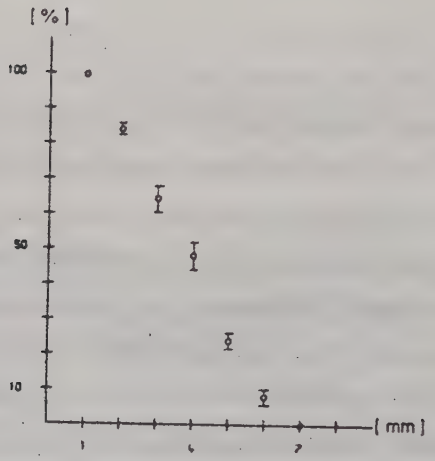


Abb. 8a

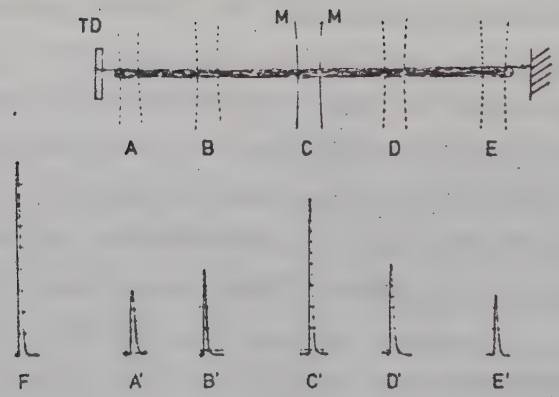


Abb. 8b

Abb. 8: Lokale Reizung mit Kalium-Ringerlösung.

a) Amplituden der elektrischen Aktivität als Funktion des Abstandes zum Reizort (Auftragung wie Abb. 7), n = 10.

b) Verschiedene Kontraktionsamplituden (A' - E') je nach Lokalisation des Reizortes am Bündel (Schema A - E). Im Vergleich dazu eine Kontraktion, die durch Bespülung des ganzen Bündels mit Kalium-Ringerlösung ausgelöst ist (F). Der Reizort ist durch zwei Gummimembranen (M) von den anderen Bündelabschnitten separiert. Die gestrichelten Linien geben die verschiedenen Positionen der Membranen an. Die mechanische Aktivität wird mit dem Transducer TD registriert.

Die Amplituden der mechanischen Gesamtaktivität, registriert an den Enden der Bündel, variieren mit der Lokalisation der lokalen Kaliumreizung (Originalregistrierung Abb. 8b). Die Amplituden der mechanischen Spannungsentwicklung sind maximal, wenn in der Mitte des Bündels gereizt wird. Je näher die Reizung an den Muskelenden durchgeführt wird, umso kleiner sind die Amplituden. Bespülung des ganzen Bündels mit Kalium-Ringerlösung ("all over" Reizung) führt indessen zu Kontraktionen größerer Amplituden als durch lokalen Kaliumreiz auslösbar. Doch wie eingangs bei der Beschreibung spontaner mechanischer Aktivität ausgeführt, ist auch hier eine Abhängigkeit von der Länge des Bündels festzustellen. Obiges Verhalten tritt bei längeren Bündeln auf (Länge des Bündels von Originalregistrierung Abb. 8b beträgt 14 mm). Werden indessen Bündel mit weniger als 4 mm Länge verwandt, haben alle Kontraktionen gleiche Amplituden, unabhängig davon, wo lokal gereizt wird oder ob "all over" Reizung durchgeführt wird. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß wie die elektrische auch die mechanische Aktivität längere Bündel nur partiell erfaßt.

F. REGISTRIERUNG DER MECHANISCHEN AKTIVITÄT EINZELNER BÜNDELABSCHNITTE

Angenommen, daß mit der Entfernung vom Schrittmacher we-

niger Zellen mechanisch aktiv sind, so verringert sich der aktive Querschnitt. Ab einem gewissen Abstand sollten die entwickelten Kräfte so klein sein,daß sie den Kräften der Abschnitte mit größerem aktivem Querschnitt keine Gegenkraft entgegensetzen können. Somit könnten sich auf Kosten dieser Abschnitte auch bei scheinbar streng "isometrischer" Registrierung an den Muskelenden die Bündelabschnitte mit größerem aktivem Querschnitt verkürzen. Mit Hilfe einer Oberflächenmarkierung der Bündel und photographischen Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten der Kontraktion könnte der Verlauf der Verkürzung zeitlich und räumlich analysiert werden. Wie in Abschnitt METHODE dargelegt, würde die Oberfläche mit Kohlepartikeln markiert und das Bündel während spontaner Kontraktionen in schneller Folge photographiert. Eine übereinandergelegte Serie von Bildausschnitten, die zeitlich vom Beginn der Kontraktion bis zum Beginn der Erschlaffungsphase reicht, ist in Abb. 9b dargestellt. Trotz unveränderter Gesamtlänge des Bündels sind Bewegungen einzelner Bündelabschnitte aufzulösen. Auf der linken Seite des Bündels liegt eine Zone, in der sich der Markierungspunkt während der Kontraktion nicht verschiebt. Die übrigen Markierungspunkte konvergieren zu diesem Abschnitt. Mit zunehmender Entfernung wird indessen die Konvergenz ständig kleiner. Die Verkürzung, gemessen an der Änderung des Abstandes benachbarter Markierungspunkte, ist im

linken Teil des Bündels maximal, in den folgenden Abschnitten wird der Verkürzungsgrad ständig kleiner, die Abschnitte auf der rechten Seite des Bündels werden sogar gedehnt. Bei schnellerer Bildfolge wird deutlich, daß die Verkürzung im linken Bündelabschnitt beginnt und dann mit einer zeitlichen Verzögerung die angrenzenden Regionen erfaßt, die mit der Erregungsleitungsgeschwindigkeit übereinstimmt. In Abb. 9c sind die relativen Verkürzungen der einzelnen Bündelabschnitte zum Zeitpunkt des Kontraktionsgipfels aufgetragen. Abb. 9d zeigt die Amplituden der elektrischen Aktivität in verschiedenen Abschnitten desselben Bündels. Es zeigt sich, daß die Maxima der elektrischen und mechanischen Aktivität örtlich übereinstimmen und die Abnahme der mechanischen mit der elektrischen Aktivität einhergeht. Untersuchungen an 15 Bündeln bestätigten dieses Ergebnis (Abb. 10).

Vergleich der Verkürzungsgrade von Bündelabschnitten zwischen spontanen und Kaliumkontraktionen ergibt eine zusätzliche Bestätigung (Abb. 11). Um auch während der Kaliumkontraktion Bewegungen des Bündels auflösen zu können, war es notwendig, den Muskel unter isotonischen Bedingungen zu halten. Die Durchführung ist in Abschnitt METHODE dargestellt. Auch unter isotonischen Bedingungen weisen die Bündelabschnitte bei spontanen Kontraktionen unterschiedliche Verkürzungsgrade auf (Abb. 11a). Bespülung des Bündels mit Kalium-Ringerlösung führt hingegen zu einer gleichmäßigen Verkürzung des gesamten Bündels (Abb. 11b).

Abb. 9a

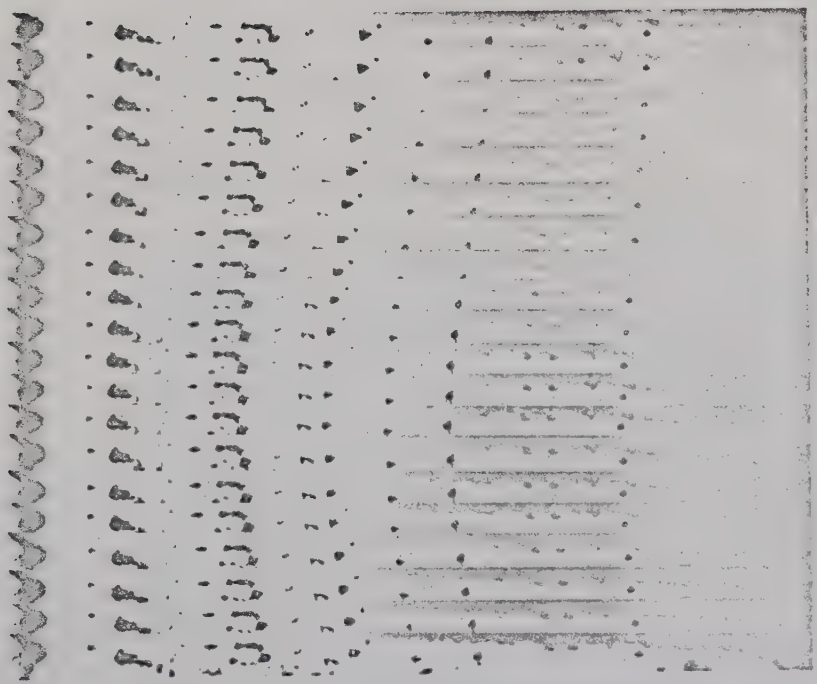


Abb. 9b

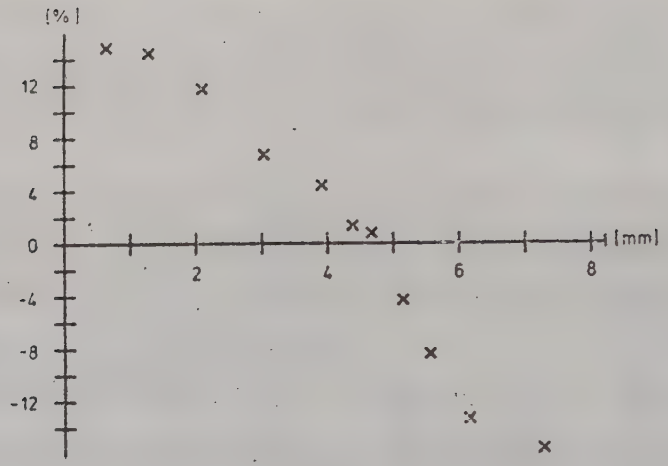


Abb. 9c

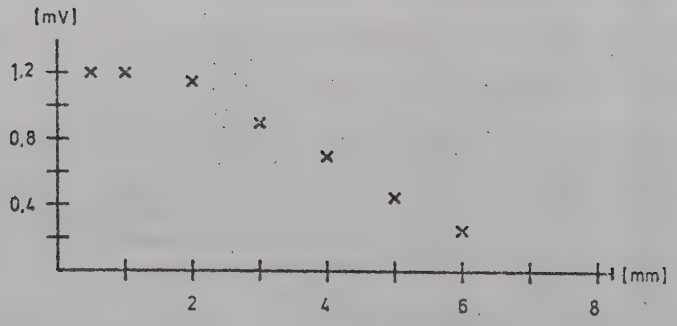


Abb. 9d

Abb. 9: Photographische Registrierung der mechanischen Aktivität in einzelnen Bündelabschnitten.

a) Photographische Aufnahme eines 8,2 mm langen Muskelbündels, dessen Oberfläche mit Kohlepartikeln markiert ist. Das Bündel ist an beiden Enden mit Nylonfäden an unbeweglichen Haken (nicht abgebildet) befestigt.

b) Serie von photographischen Aufnahmen desselben Bündels während einer spontanen "isometrischen" Kontraktion. Die Bilder vom Zeitpunkt des Kontraktionsbeginns (oben) bis zur Erschlaffungsphase (unten) sind übereinandergelegt. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Aufnahmen beträgt 0,4 Sekunden. Der Abstand zwischen den Muskelenden ist zu jedem Zeitpunkt der Kontraktion gleich. Die Variation der Abstände zwischen den Kohlepartikeln indiziert indessen Verkürzung (linke Seite) und Dehnung (rechte Seite) von Bündelabschnitten.

c) Verkürzungsgrad der einzelnen Bündelabschnitte. Die Abstände benachbarter Kohlepartikel werden in der Bildserie vor der Kontraktion (Δ_o) und zum Zeitpunkt der größten Auslenkung der Partikel ($\Delta_{t\ max}$) gemessen. Aus $\frac{\Delta_o - \Delta_{t\ max}}{\Delta_o} \cdot 100$ ergibt sich die prozentuale Verkürzung der zwischen den Kohlepartikeln gelegenen Bündelabschnitte. Negative Werte geben an, daß die entsprechenden Abschnitte gedehnt sind. Die Verkürzung (Ordinate) ist gegen die arithmetischen Mittel der Partikelabstände zu einem Muskelende im ruhenden Bündel (Abszisse) aufgetragen.

d) Amplituden der spontanen elektrischen Aktivität (Ordinate) in einzelnen Abschnitten desselben Bündels (Abszisse = Bündellänge).

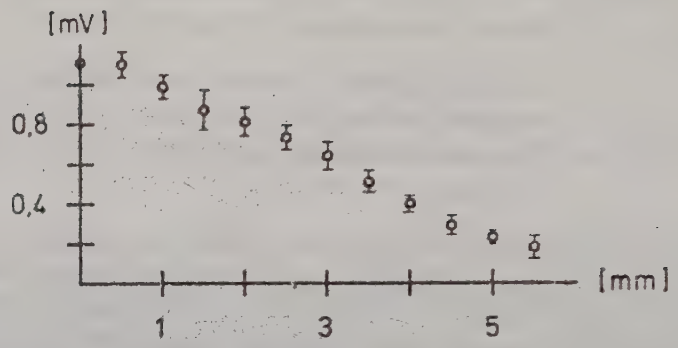


Abb. 10a

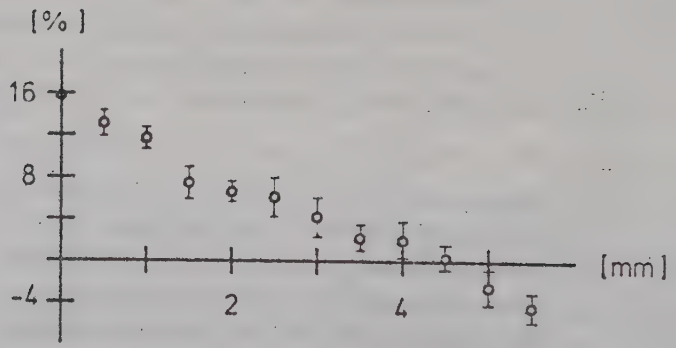


Abb. 10b

Abb. 10: Amplituden der spontanen elektrischen und mechanischen Aktivität in einzelnen Bündelabschnitten als Funktion des Abstandes der Abschnitte zur Schrittmacherregion.

a) Abhängigkeit der Amplituden der elektrischen Aktivität vom Abstand zum Schrittmacher (Auftragung wie Abb. 7).

b) Die Verkürzung (gemessen wie Abb. 9c) derselben Bündelabschnitte.
Mittelwerte und Streuung von 15 untersuchten Bündeln.
Die mechanische und die elektrische Aktivität sind in denselben Bündelabschnitten maximal, mit zunehmendem Abstand zur Schrittmacherregion nimmt die mechanische Aktivität ebenso wie die elektrische ab. Entfernte Abschnitte werden sogar passiv gedehnt (negative Werte in Abb. 10b).

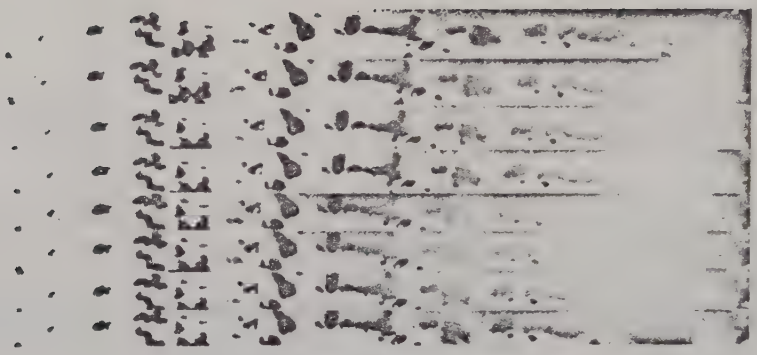


Abb. 11a

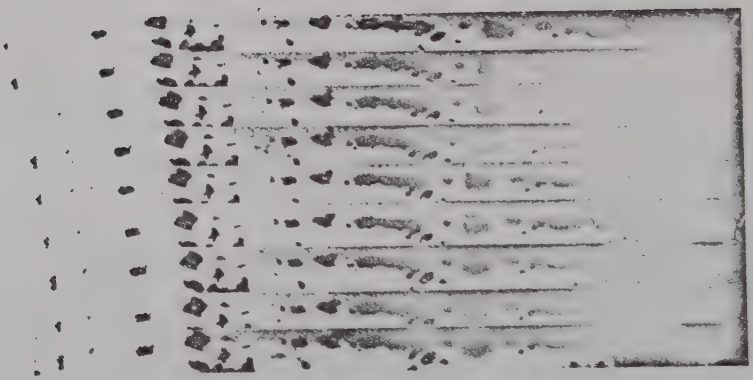


Abb. 11b

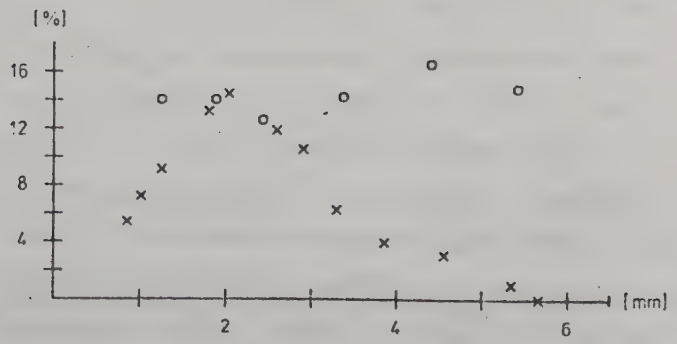


Abb. 11c

Abb. 11: Photographische Registrierung der mechanischen Aktivität in einzelnen Bündelabschnitten (wie Abb. 9b) während

a) spontaner Kontraktion

b) Kaliumkontraktion desselben Bündels (ausgelöst durch Bespülung des ganzen Bündels mit Kalium-Ringerlösung. Beide Kontraktionen laufen unter isotonischen Bedingungen ab, Bewegungen der Muskelenden werden dadurch ermöglicht, daß sie jeweils über gleichlange Hebel mit Transducern verbunden sind. Die Länge des Bündels beträgt 6,5 mm, der zeitliche Abstand zwischen den Aufnahmen ist 0,6 Sekunden.

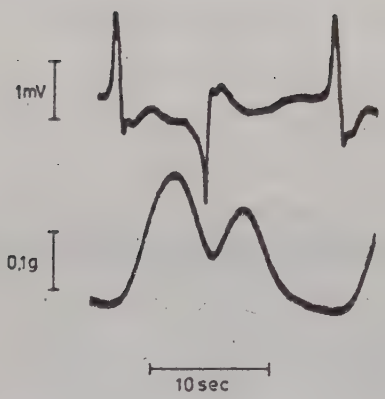
c) Verkürzung der einzelnen Abschnitte (Auftragung wie Abb. 9c). Während sich die Bündelabschnitte bei der Kaliumkontraktion (o) gleichmäßig verkürzen, ist die Verkürzung bei der spontanen Kontraktion (x) in einem Bündelabschnitt maximal, die angrenzenden Abschnitte weisen Verkürzungen geringeren Grades auf.

G. UNTERSUCHUNGEN LANGER MUSKELBÜNDEL

Bisher wurden die Ergebnisse an kurzen Bündeln erzielt. Ausgangspunkt der Untersuchungen waren aber lange Bündel mit unregelmäßiger spontaner Aktivität. Aufgrund der Ergebnisse in Abschnitt A war die Möglichkeit in Betracht gezogen worden, daß die Gesamtaktivität langer Bündel durch die zeitliche Folge regionaler Kontraktionen bestimmt sein könnte. Untersuchungen langer Bündel mit den gleichen Methoden, wie sie bei kurzen Bündeln verwandt wurden, bestätigten diese Vermutung. Abb. 12 zeigt die Aktivität zweier Schrittmacher in einem 12 mm langen Bündel. Zwei der drei in der Originalregistrierung abgebildeten biphasischen Aktionspotentiale beginnen mit einem negativen Ausschlag, das dritte ist invertiert. Wird eine der beiden Ableitelektroden in eine unerregte Zone des Bündels verschoben, so können bei Verschieben der zweiten entlang des Bündels zwei Maxima der Amplituden monophasischer Potentialänderungen gefunden werden. Diese Regionen sind im Schema Abb. 12 mit X1 und X2 bezeichnet. Wie früher gezeigt, handelt es sich hier um Schrittmacherregionen. Nehmen die Ableitelektroden die Positionen ein, wie im Schema dargestellt, wird bei Aktivität des Schrittmachers X1 der Bündelabschnitt unter Elektrode E_1 zuerst depolarisiert (linke und rechte Potentialänderung in der Originalregistrierung Abb. 12). Aktivität des Schrittmachers X2 führt dagegen zu einer früheren Depolarisation

des Abschnittes unter Elektrode E_2 (mittlere Potentialänderung in Originalregistrierung). Die durch den Schrittmacher X2 ausgelöste Kontraktion hat eine kleinere Amplitude als die von Schrittmacher X1 ausgelöste. Dies mag dadurch bedingt sein, daß dieser Schrittmacher nahe dem abgeschnittenen Ende des Bündels liegt und somit eine kleinere Bündelregion aktiviert wird.

Der Ausbreitungsbereich der Erregung, gemessen mit Außenelektroden, erstreckt sich auf jeweils 7 mm zu beiden Seiten der Schrittmacher. Der Schrittmacherabstand beträgt bei diesem Bündel 6 mm. Somit überlappen ihre Einflußbereiche, d.h. Abschnitte zwischen den Schrittmachern werden von beiden gesteuert. Ob dabei jeweils die gleichen Zellen oder verschiedene Zellgruppen aktiviert werden, ist mit den verwandten Methoden nicht aufzulösen. Indessen scheinen sich die Schrittmacher gegeneinander nicht zu beeinflussen, da bei Entfernung eines Schrittmachers durch Schnittlegung die Aktivität des zweiten unverändert bleibt (Abb. 13).



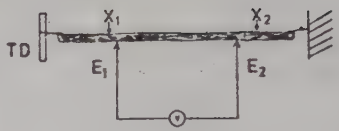


Abb. 12 Schema

Abb. 12: Spontane mechanische (unten) und elektrische (oben) Aktivität eines langen Bündels (l = 12 mm). Von drei aufeinanderfolgenden biphasischen Potentialänderungen sind zwei gleich konfiguriert, die dritte (die mittlere in der Originalregistrierung) ist invertiert. Die Inversion zeigt an, daß hier die Ausbreitungsrichtung der Erregung entgegengesetzt zu der der beiden anderen ist. Die Erregung muß hier von einem anderen Bündelabschnitt ausgegangen sein. Die im Schema mit X1 und X2 bezeichneten Bündelabschnitte wurden bei monophasischer Ableitung der elektrischen Aktivität als Schrittmacherregionen identifiziert.

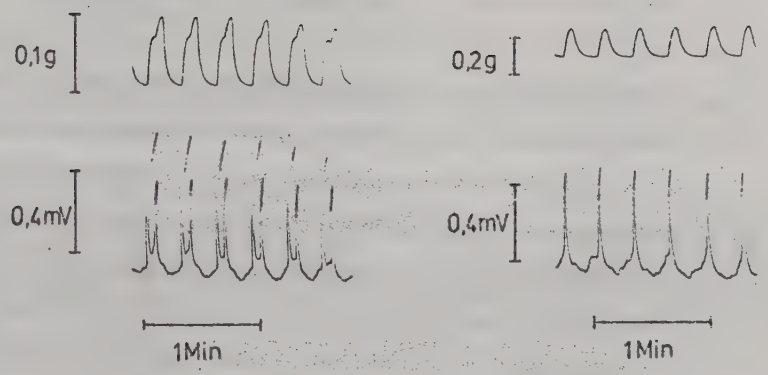


Abb. 13a Abb. 13b

Abb. 13: Spontane Aktivität eines langen Bündels mit zwei Schrittmacherregionen (a) und nach Entfernung einer Schrittmacherregion durch Abschneiden des betreffenden Bündelabschnitts (b).

a) Die von den Schrittmachern ausgehenden Erregungen werden monophasisch registriert durch Ableitung der elektrischen Aktivität (unten) mit zwei Elektroden; von denen eine in einem unerregten Bündelabschnitt liegt, die andere in einem Abschnitt zwischen den Schrittmacherregionen. Die Schrittmacher sind mit einem geringen Frequenzunterschied tätig, und es kommt dadurch zu einer Phasenverschiebung ihrer Aktivität, die auch in der Registrierung der mechanischen Gesamtaktivität an einem Muskelende (oben) deutlich wird.

b) Nach Entfernung einer Schrittmacherregion ist die Aktivität der verbleibenden unverändert.

Die Schrittmacher in einem Bündel weisen oft geringe Frequenzunterschiede auf, die zu Phasenverschiebungen ihrer Aktivität führen (Abb. 13a). Sind die Aktionen zweier Schrittmacher zeitlich genügend getrennt, kann die von ihnen in den einzelnen Abschnitten induzierte Verkürzung mit Hilfe von Oberflächenmarkierungen aufgelöst werden (Abb. 14). Es zeigt sich, daß lediglich die dem jeweils aktiven Schrittmacher benachbarten Abschnitte Verkürzung aufweisen. Somit ist die mechanische Aktivität, die an einem Ende eines langen Bündels mit mehr als einem Schrittmacher registriert wird (gleichgültig ob isometrisch oder isotonisch gemessen), abhängig von dem zeitlichen Zusammenwirken der Aktivität der einzelnen Bündelabschnitte. Sie ist ebenso abhängig von dem Anteil des von dem Schrittmacher aktivierten Bereiches an der gesamten Bündellänge, der durch die Lage des Schrittmachers in Relation zu den Bündelenden bestimmt ist (Abb. 12: 2. Kontraktion).

Abb. 14a

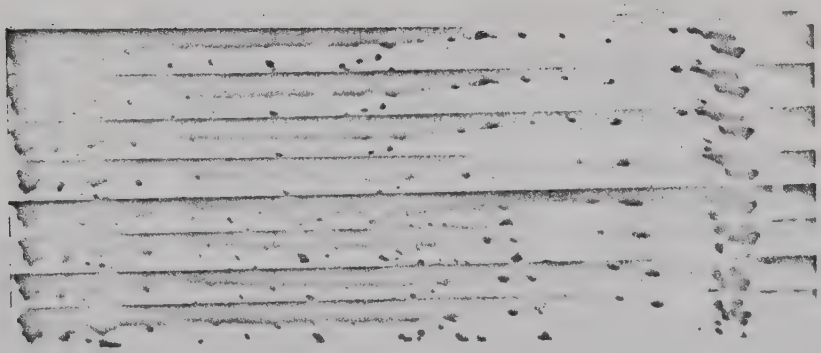


Abb. 14b

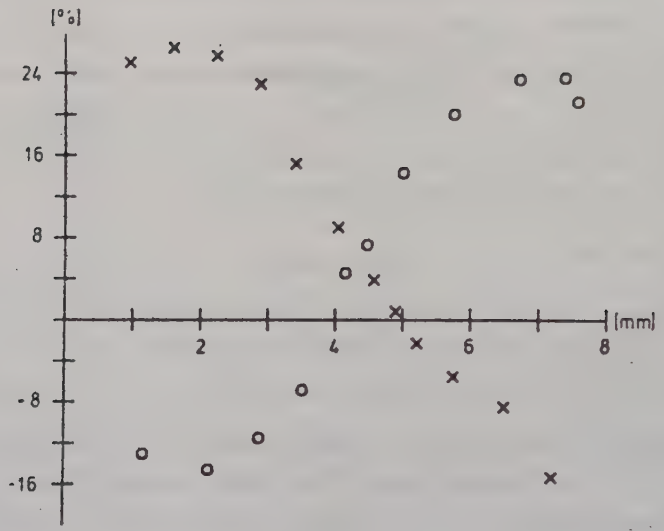


Abb. 14c

Abb. 14: Photographische Registrierung der mechanischen Aktivität in einzelnen Bündelabschnitten (wie Abb. 9b) eines 8 mm langen Muskels mit zwei Schrittmacherregionen (mit elektrophysiologischen Methoden identifiziert), die alternierend tätig sind.

a) Spontane Kontraktion, die von dem auf der linken Bündelseite gelegenen Schrittmacher ausgelöst wurde.

b) Spontane Kontraktion, ausgelöst durch den Schrittmacher auf der rechten Bündelseite (diese Zuordnung beruht auf direkter mikroskopischer Betrachtung des Bündels während Ableitung der elektrischen Aktivität).

c) Verkürzung in den einzelnen Bündelabschnitten (Auftragung wie Abb. 9c) bei Kontraktion a (x) und Kontraktion b (o).
Die maximalen Verkürzungen betreffen bei beiden Kontraktionen jeweils verschiedene Abschnitte, diese stimmen örtlich mit den beiden elektrophysiologisch identifizierten Schrittmacherregionen überein.

H. LOKALISATION DER SCHRITTMACHER

Während die bisherigen Beobachtungen an Bündeln gemacht wurden, die durch Aufschneiden von Muskelringen des Magens entstehen, zeigte sich bei Untersuchungen an intakten Muskelringen, daß auch hier definierte Schrittmacherzonen vorliegen. Sie sind regelmäßig in folgenden Positionen zu finden: vorderer und hinterer Ansatz des Mesenterium und Scheitelpunkt der großen Kurvatur (Abb. 15). Die von diesen Positionen ausgehenden Erregungen werden wie bei kurzen Bündeln unter Amplitudenabnahme der Summenaktionspotentiale weitergeleitet. Vergleichende Untersuchungen von Muskelbündeln aus verschiedenen Magenregionen ergaben, daß die Ringmuskulatur von Fundus bis Pylorus in den angegebenen Positionen Schrittmacherzonen aufweist. Da die Einflußbereiche der Schrittmacherregionen in den verschiedenen Magenregionen nicht variieren, resultiert in Regionen geringeren Durchmessers (Pylorus) ein größerer Überlappungsgrad der Einflußbereiche. Außerdem besteht eine Zunahme der Schrittmacherfrequenz aboralwärts (Abb. 16). Beides bewirkt eine aboralwärts im zeitlichen Mittel zunehmende Wandspannung des Magens ("Tonus").

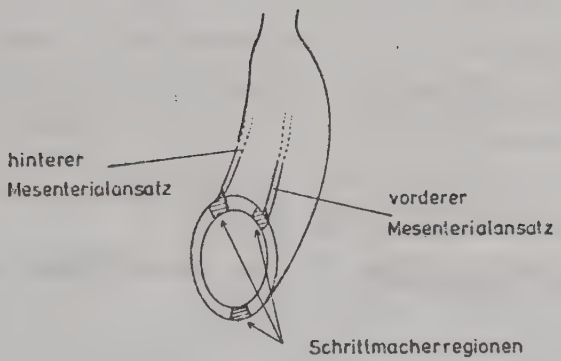


Abb. 15: Lokalisation der Schrittmacher. Die im schematisierten Magenquerschnitt schraffierten Flächen geben die Regionen an, in denen bei intakten Muskelringen regelmäßig Schrittmacher gefunden wurden.

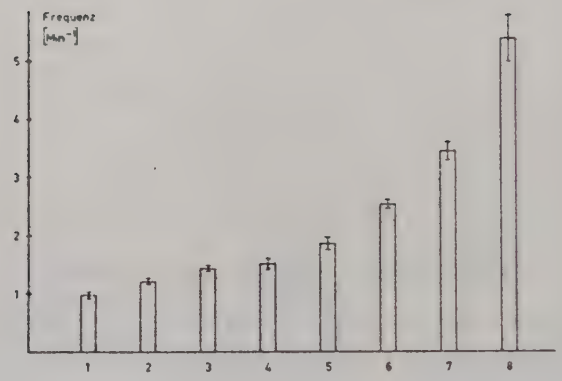


Abb. 16: Schrittmacherfrequenz in Bündeln aus verschiedenen Regionen des Magens.
Der Magen ist in Regionen etwa gleicher Breite unterteilt, die, im Bereich des Fundus beginnend, bis zum Pylorus fortlaufend numeriert sind. Mittelwerte und Streuung der Schrittmacherfrequenz sind den Regionen zugeordnet, aus denen die Bündel entnommen sind (jeweils n = 10).

I. DEHNUNG DER MUSKELBÜNDEL

Zur Vereinfachung der Versuchsbedingungen wurden in den folgenden Untersuchungen kurze Bündel mit einer Schrittmacherregion verwandt. Diese beantworten Dehnung wie eine Reihe von visceralen Muskeln von Warmblütern (BURNSTOCK u. PROSSER 1960a) mit aktiver Kontraktion (Abb. 17), wenn ein Schwellendehnungsreiz von 5 - 10% der Muskellänge überschritten wird (Tabelle 2). Dazu reicht relativ langsame Dehnung von 5 mm/sec aus, um einen Reizerfolg zu erzielen. Die Ergebnisse sind gut reproduzierbar, wenn die Dehnung in den Pausen zwischen spontanen Aktionen gesetzt wird. Außerdem erwies es sich als vorteilhaft, die Dehnungsreize in einem zeitlichen Abstand von mehr als 3 Minuten aufeinander folgen zu lassen.

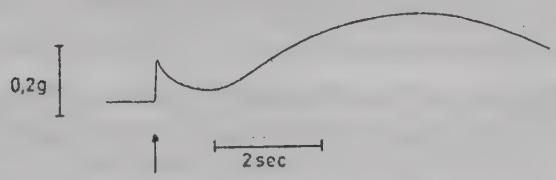


Abb. 17: Durch Dehnung ausgelöste aktive Kontraktion eines spontan aktiven Bündels.
Das Bündel wird zwischen spontanen Aktionen um 10% der Ausgangslänge gedehnt (↑). Einer dadurch verursachten passiven Spannungsänderung folgt eine aktive Kontraktion, die zu einem früheren Zeitpunkt eintritt, als die nächste spontane Aktion bei konstanter Frequenz zu erwarten ist.

Der mechanischen Antwort auf Dehnungsreiz geht eine fortgeleitete elektrische Erregung voraus (Abb. 18). Die Ausbreitungsrichtung der Erregung ist dieselbe wie bei spontanen Erregungen des Bündels. Ebenfalls ist die zeitliche Verzögerung, mit der die Erregung die Ableitelektroden (Schema Abb. 18) erreicht, bei Dehnung und nachfolgenden spontanen Aktionen im gedehnten Zustand gleich groß. Dies hat auch Gültigkeit bei Wiederholung der Messungen mit verschiedenen Positionen von Elektrode E_1 am Bündel. Dabei zeigt sich, daß die zeitliche Verzögerung zwischen E_1 und E_2 bei spontanen und durch Dehnung ausgelösten Erregungen in einem Bündelabschnitt maximal ist. Zuvor wurde ausgeführt, daß dieser Abschnitt Schrittmacher für die angrenzenden Regionen ist. Dehnung löst demzufolge Erregung in der Schrittmacherregion aus. Wie bei spontanen Aktionen geht die Ausbreitung der Erregung mit einer Abnahme der Amplituden der Summenaktionspotentiale einher (oberer Strahl der Originalregistrierung Abb. 18).

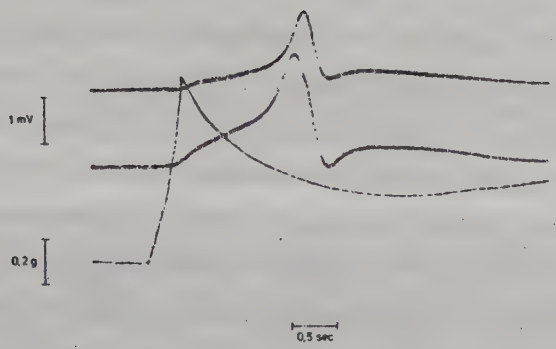
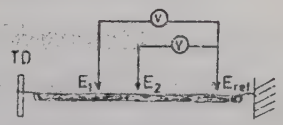


Abb. 18: Elektrische und mechanische Aktivität, ausgelöst durch Dehnung eines Bündels zwischen spontanen Aktionen um 25% seiner Ausgangslänge.



Die Registrierung der elektrischen Aktivität erfolgt wie in Abb. 6 (siehe Schema), die Elektrode E_{ref} liegt aber hier in einem Bereich, in dem die elektrische Aktivität noch auftritt, so daß die Potentialänderungen biphasisch registriert werden und die zweite Phase zeitgleich erscheint. Die Erregung erreicht die Elektroden in der Reihenfolge E_1 (Mitte), E_2 (oben) und E_{ref}, diese ist dieselbe wie bei den spontanen Erregungen des Bündels. Die Registrierung der mechanischen Aktivität (unten) zeigt die durch Dehnung ausgelöste passive Spannungsänderung und den Beginn der aktiven Kontraktion.

Von 15 untersuchten Bündeln ohne Schrittmacher beantworteten 4 Bündel Dehnung mit aktiver Kontraktion. Dazu waren aber regelmäßig größere Dehnungen (20 - 25% der Ausgangslänge) erforderlich als bei spontan aktiven Bündeln (siehe Tabelle 2). Ebenso änderte sich oft die Ausbreitungsrichtung der durch Dehnung ausgelösten Erregung von einem zum nächsten Dehnungsreiz. Beibehaltung der Dehnung führt bei spontan aktiven Bündeln zu einer Zunahme der Aktivität (Abb. 19). Gegenüber dem ungedehnten Bündel ist die Zahl der spontanen Aktionen pro Zeiteinheit erhöht. Wie die Kontrolle mit mehreren Ableitelektroden ergibt, gehen dabei alle Aktionen von der gleichen Region des Bündels aus, die auch im ungedehnten Bündel Schrittmacherfunktion hat. Dehnung führt also zu einer Frequenzsteigerung des Schrittmachers. Die Frequenzsteigerung durchläuft eine zeitliche Variation; im Anschluß an die Dehnung erreicht sie einen hohen Wert und fällt dann innerhalb etwa 5 Minuten bis zu einem konstanten Wert ab, der etwas über dem Wert im ungedehnten Bündel liegt (Abb. 20).

Tabelle 2: Minimale Längenänderung (in % der Ausgangslänge), um die die Bündel gedehnt werden mussten, um Erregung und aktive Kontraktion auszulösen. Linke Spalte: spontan aktive Bündel. Rechte Spalte: nach Entfernung der Schrittmacherregion (8 - 15) bzw. Bündel, die von Anfang an nicht spontan aktiv waren (16 - 22).

	spontan aktive Bündel	Bündel ohne spontane Aktivität
1	10	
2	5	
3	10	
4	15	
5	5	
6	10	
7	15	
8	7,5	-
9	7,5	-
10	5	25
11	10	-
12	20	-
13	10	-
14	7,5	20
15	10	-
16		-
17		-
18		25
19		-
20		20
21		-
22		-

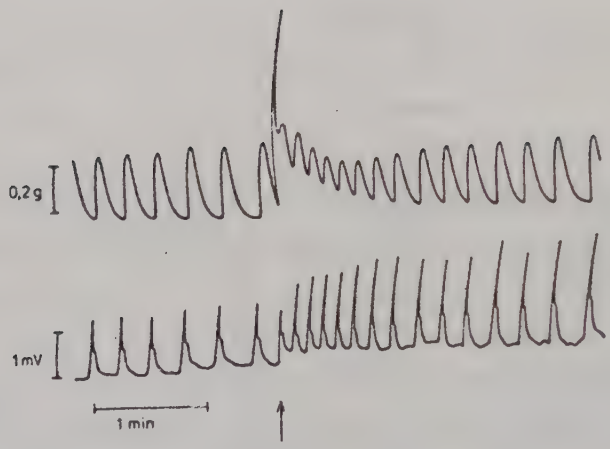


Abb. 19: Einfluß der Dehnung der Bündel auf die spontane Aktivität.
Das Bündel wird um 25% seiner Ausgangslänge gedehnt (↑) und verbleibt in diesem Zustand. Die Zahl der spontanen mechanischen (oben) und elektrischen (unten) Aktionen pro Zeiteinheit nimmt zu. Bei Ableitung der elektrischen Aktivität mit mehreren Ableitelektroden (nicht abgebildet) wird festgestellt, daß alle Aktionen von einem Bündelabschnitt ausgehen. Demnach führt die Dehnung zu einer Frequenzsteigerung der Schrittmacher.

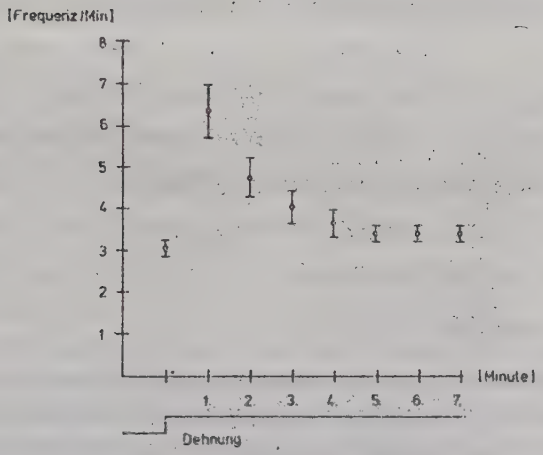


Abb. 20: Der zeitliche Verlauf der Frequenzsteigerung der Schrittmacher durch Dehnung der Bündel um 25% ihrer Ausgangslänge.
Mittelwerte und Streuung, n = 10.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung ist im gedehnten Bündel größer als im ungedehnten (Tabelle 3). Ebenso ist die Länge des von der Erregung erfaßten Bündelteiles größer (Abb. 21). Beide Werte sind im etwa gleichen Ausmaß erhöht, wie die Länge des Bündels durch die Dehnung zugenommen hat. Die Änderungen sind damit im physikalischen Sinn, wenn ein absolutes Längenmaß zugrundegelegt wird. Wird indessen die Längenänderung berücksichtigt, erreicht die Erregung im ungedehnten Bündel wie im gedehnten identische Abschnitte mit gleicher zeitlicher Verzögerung und die Erregung erfaßt identische Bündelpartien.

Tabelle 3: Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung (angegeben in mm/sec) in 5 Bündeln bei verschiedenen Dehnungsstufen. Die Ausgangslänge wird mit 100% angenommen und die Bündel um 25% bzw. 50% der Ausgangslänge gedehnt.

	100%	125%	150%	
1	12	15	17,5	
2	9,1	12	14	mm/sec
3	15	18,7	21	
4	18	23		
5	14	17	26,5	

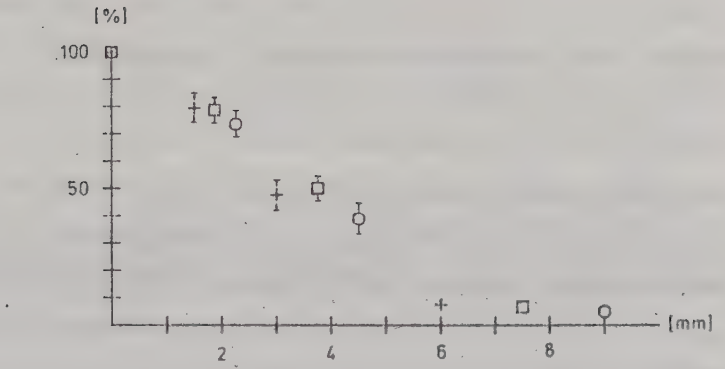


Abb. 21: Amplituden der spontanen elektrischen Aktivität als Funktion des Abstandes zur Schrittmacherregion bei verschiedenen Dehnungsstufen des Bündels. Auftragung der Werte wie Abb. 7 (n = 8).
x = Werte bei Ausgangslänge
□ = Dehnung um 25% der Ausgangslänge
o = Dehnung um 50%
Die Weite der Erregungsausbreitung wird um etwa den gleichen Betrag vergrößert, wie die Länge der Bündel durch Dehnung zunimmt.

D I S K U S S I O N

Die Untersuchungen zeigen, daß in Bündeln aus der Ringmuskulatur des Froschmagens spontane Erregungen von definierten Regionen ausgehen und sich symmetrisch zu beiden Seiten dieser Schrittmacherregionen jeweils 7 mm weit ausbreiten. Diese Schlußfolgerungen basieren im wesentlichen auf Ergebnissen von elektrophysiologischen Untersuchungen, die mit extrazellulärer bipolarer Ableitung der elektrischen Aktivität in Luft oder Paraffin durchgeführt wurden. Eine Reihe von Faktoren können die mit dieser Methode ermittelten Meßergebnisse beeinflussen (PROSSER u. BORTOFF 1968). Das Muskelbündel ist aus parallel orientierten, spindelförmigen Zellen aufgebaut, die eine Länge von 150 - 200 µ und einen Durchmesser von 4 - 5 µ im zentralen Zellanteil haben (BERGER 1963). Der komplexe Aufbau erlaubt eventuell keine eindeutige Interpretation des Verlaufs der elektrischen Aktivität, auch wenn lange Bündel mit geringem Durchmesser verwendet werden, für die SHUBA (1961, 1965) kabelähnliches Verhalten aufgezeigt hat. Bei der verwendeten Methode werden Potentialdifferenzen zwischen Bündelabschnitten gemessen, die hervorgerufen durch unterschiedliche Membranpotentiale der Zellen, im wesentlichen durch den Außenwiderstand zwischen den Bündelabschnitten bestimmt werden. Der Außenwiderstand setzt sich zusammen aus extrazellulärem Raum (Flüssigkeit und Bindegewebe), durch die Präparation verletzten Zellen und eventuell

inaktiven Muskelzellen; der jeweilige Beitrag zum Außenwiderstand konnte nicht bestimmt werden. Die verletzten Zellen und die inaktiven bedingen zudem, daß die Elektroden keinen direkten Kontakt mit den aktiven Zellen haben und die Ableitung unter schwer definierbaren Volumenbedingungen stattfindet. Die Methode setzt außerdem voraus, daß sich eine synchronisierte Erregungsfront in der Längsachse des Bündels ausbreitet, gleichzeitige lokale Potentialänderungen unter den Ableitelektroden werden z.B. nicht registriert. Diese methodischen Schwächen erforderten eine Überprüfung der Ergebnisse mit unabhängigen Methoden. Die photographische Registrierung der Verkürzung von Bündelabschnitten mit Hilfe von Oberflächenmarkierung zeigt: die Verkürzung tritt in den Regionen zuerst auf, von denen auch die elektrische Aktivität auszugehen scheint; in diesen Regionen ist die Verkürzungsamplitude ebenso wie die Amplituden der Summenaktionspotentiale maximal. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung dieser Regionen als Schrittmacher ist darin zu sehen, daß Bündel keine spontane Aktivität mehr aufweisen, wenn diese Regionen nach elektrophysiologischer Lokalisierung durch Schnittlegung entfernt werden.

Es wird allgemein angenommen, daß alle Zellen in spontan aktiven glatten Muskeln des Magendarmtrakts die Fähigkeit zu rhythmischer Aktivität besitzen (BOZLER 1948, BURNSTOCK et al. 1963, SCHATZMANN 1964, TOMITA 1970). Diese Ansicht ist gestützt durch Untersuchungen an Darmmuskulatur von Warm-

blütern. BURNSTOCK et al. (1963) zeigen in einer Zusammenstellung von Membranpotentialen, daß diese Muskeln im Vergleich zu anderen nicht spontan aktiven glatten Muskeln (z.B. Sphinkter Pup., Vas def.) und quergestreifter Muskulatur niedere "Ruhe"-Membranpotentiale aufweisen. Die Beziehung zwischen Ruhepotential und spontaner Aktivität wird auch von BÜLBRING (1955, 1961) hervorgehoben. Das Membranpotential der Ringmuskulatur des Froschmagens wird von BERGER (1963) mit 72 mV angegeben. Es liegt damit um 10 - 20 mV über dem Wert, der in Darmmuskeln gemessen wird. Da bei dieser Messung keine Differenzierung der Schrittmachergebiete von anderen Regionen durchgeführt wurde, sollte bei geringer Wahrscheinlichkeit in dem Schrittmacher zu messen, eine eventuelle Abweichung des Membranpotentials dieser Regionen statistisch eliminiert sein. Das im Vergleich zu den Darmmuskeln von Warmblütern höhere Membranpotential der Ringmuskulatur des Froschmagens kann als Hinweis darauf gedeutet werden, daß hier definierte Schrittmachergebiete ausgebildet sind.

Die Aktivität kurzer Bündel mit einer Schrittmacherregion ist gut synchronisiert. Bei der Fähigkeit aller Zellen Schrittmacherfunktion auszuüben, erfordert eine synchronisierte Aktivität des Bündels besondere Mechanismen, die eine aktuelle Schrittmacherregion bestimmen. TOMITA (1970) schlägt dafür folgende Möglichkeiten vor:

1. Wenn in einer bestimmten Zeit die Zahl der Zellen, die ein Schrittmacherpotential erzeugen, in einem Abschnitt des

Bündels einen kritischen Wert überschreitet, werden die Potentialänderungen der individuellen Zellen synchronisiert und beeinflussen so die anderen Teile des Bündels.

2. Dehnung depolarisiert die Membran; ein dünner Abschnitt oder eine Verzweigungsstelle des Bündels wird durch mechanische Dehnung stärker beeinflußt als die übrigen Abschnitte und wird so zum Schrittmacher.
3. Unterschiedliche Ruhepotentiale in verschiedenen Abschnitten, die auch metabolisch bedingt sein könnten, führen innerhalb des Bündels zu lokalen Stromkreisen, die den erregbarsten Teil des Bündels stimulieren.

In der Ringmuskulatur des Froschmagens scheinen die Schrittmacherregionen indessen nicht durch diese Mechanismen bestimmt zu sein. Die Regelmäßigkeit der spontanen Aktionen (Entstehungsort, Amplituden von elektrischer und mechanischer Aktivität und zeitliche Folge der Aktionen betreffend) und die Lage der Schrittmacher in anatomisch definierten Gebieten des Magens sprechen dagegen. Das Sistieren spontaner Aktivität nach Entfernung der Schrittmacherregion dürfte diese als die Schrittmacherlokalisation bestimmenden Mechanismen sogar ausschließen.

Im Gegensatz zu den Mägen von Warmblütern (PAPASOVA et al. 1968, KURIYAMA et al. 1970, MAGARIBUCHI et al. 1972) scheinen in der Ringmuskulatur des Froschmagens nur einzelne Zellen bzw. Zellgruppen die Fähigkeit zu haben, Schrittmacher-

funktion auszuüben. SATO (1960) berichtet ebenfalls über Schrittmacherregionen in der Magenmuskulatur der Kröte. Dort sollen aber Lageveränderungen, Änderung der Anzahl und "haunting" (engl. = spuken, heimsuchen) der Schrittmacherregionen im Verlauf der Untersuchungen vorkommen. Dies wurde hier nicht gefunden, es sei denn, das Vorkommen mehrerer Schrittmacher in langen Bündeln würde in diesem Sinne interpretiert. Falls Frosch- und Krötenmagen kein unterschiedliches Verhalten aufweisen sollten, mag die Diskrepanz durch Variation der spontanen Aktivität in situ bedingt sein, oder aber durch die Schwierigkeit, Elektrogastrogramme in situ eindeutig zu interpretieren.

Die Untersuchungen zeigen, daß die Schrittmacher in isolierten Bündeln in einfachen Rhythmen tätig sind. Überlagerungen unterschiedlicher Rhythmen, die GOLENHOFEN (1970) für die spontane Aktivität einer Vielzahl glatter Muskeln fordert, konnten hier nur bei Registrierung der mechanischen Gesamtaktivität an den Muskelenden langer Bündel festgestellt werden. Letztere sind durch das zeitliche und räumliche Zusammenwirken von mehreren Schrittmachern, die oft mit geringen Frequenzunterschieden tätig sind, bestimmt. Dies stimmt insofern mit Befunden GOLENHOFENS (1970) überein, daß verschiedene Rhythmen in der Regel nur in langen Bündeln der Taenia Coli gefunden werden, die "die natürlichen Bedingungen besser widerspiegeln".

Die Frequenz der Schrittmacher wird durch mehrere Faktoren bestimmt. Sie ist abhängig von der Magenregion, aus der die Bündel entnommen werden (Abb. 16). Depolarisation der Membran der Muskelzellen durch Bespülung mit 5 mMol Kalium-Ringerlösung (BERGER 1963) steigert die Frequenz. Ebenfalls zu einer Frequenzsteigerung der Schrittmacher führt die Dehnung der Bündel (Abb. 20). Dies wird von DECK (1964a) und LANGE, LU, CHANG und BROOKS (1966) auch für den Sinusknoten des Herzens beschrieben. Eine Zunahme der Anzahl spontaner elektrischer Aktionen pro Zeiteinheit bei Dehnung der Taenia Coli finden BÜLBRING (1955) und GILLESPIE (1962); aus diesen Arbeiten geht aber nicht hervor, inwieweit Schrittmacher dafür verantwortlich sind. Der Einfluß der Temperatur auf die Schrittmacherfrequenz wurde aus technischen Gründen nicht untersucht. Das Mechanogramm kurzer Bündel mit regelmäßiger Aktivität läßt aber einen Temperatureinfluß vermuten (Abb. 3). Alle hier angeführten Faktoren mit Einfluß auf die Frequenz sind auch in der spezifischen Muskulatur des Herzens zu finden. Aus diesen Analogien eine Aussage über die ionale Basis der Schrittmacheraktivität zu machen, erscheint indessen verfrüht. Auch in den glatten Muskeln von Warmblütern ist sie noch unaufgeklärt. Als Arbeitshypothesen werden folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen (AXELSSON u. BÜLBRING 1961, BÜLBRING 1961, BURNSTOCK et al. 1963, TOMITA 1970):

1. Permeabilitätsänderungen der Membran für Ionen (wie beim

Sinusknoten des Herzens: TRAUTWEIN u. KASSEBAUM 1961)

2. elektrogene metabolische Prozesse.

Eine weitere Möglichkeit sollte erwogen werden. EATON (1972) beschreibt aufgrund von elektrophysiologischen Untersuchungen und morphologischen Betrachtungen eine Kaliumakkumulation in Abschnitten des extrazellulären Raumes als mögliche Ursache für die Entstehung spontaner Aktivität im Abdominalganglion von Aplysia. Die morphologischen Bedingungen dafür könnten auch in der glatten Muskulatur durch Kompartimentierung im extrazellulären Raum oder an der Membran gegeben sein. Die positive Nachwirkung einer Kaliumbespülung auf die spontane Aktivität könnte spekulativ im Sinne dieser Hypothese gedeutet werden.

Die spontane Aktivität in der Ringmuskulatur des Froschmagens scheint sich in einem weiteren Punkt von der in Mägen von Warmblütern zu unterscheiden. Während dort die spontane Aktivität charakterisiert ist durch Potentialänderungen, die aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt sind (slow waves und spikes; bei slow waves unterscheiden PAPASOVA et al. 1968 und DANIEL 1965 nochmals zwischen einer schnellen und langsamen Phase), werden hier nur einfache Potentialänderungen registriert. Die Verwendung von extrazellulären Ableitelektroden in Luft sollte für eine Diskriminierung der damit registrierten Potentialänderungen nicht verantwortlich sein, da die Unterscheidung der Komponenten in Magen und Darm von Warmblütern auch bei Anwendung der gleichen Re-

gistriermethode gelingt (KOBAYASHI, PROSSER u. NAGAI 1967 und PAPASOVA et al. 1968). Die Dauer der slow waves beträgt bei intrazellulärer Messung mit Mikroelektroden im Katzenmagen 5 - 10 Sekunden (PAPASOVA et al. 1968) und im Meerschweinchenmagen 5 - 12 Sekunden (KURIYAMA et al. 1970). Dagegen dauern die Potentialänderungen im Froschmagen bei extrazellulärer monophasischer Ableitung (durch Verschieben einer Ableitelektrode in einen unerregten Bündelabschnitt oder durch Quetschen des Bündels zwischen den Ableitelektroden) im Mittel 1,2 Sekunden. Sie sind daher eher den spikes zuzuordnen und werden im folgenden, ohne damit einen zugrundeliegenden Mechanismus implizieren zu wollen, wegen der extrazellulären Ableittechnik mit Summenaktionspotential bezeichnet.

Wie beim Darm (BOZLER 1948, BURNSTOCK u. PROSSER 1960b, GREVEN 1954) ist auch in der Ringmuskulatur des Froschmagens die Weite der Erregungsausbreitung beschränkt. Mit zunehmender Entfernung vom Schrittmacher oder Reizort (Versuche mit lokaler Kaliumreizung) werden die Amplituden der Summenaktionspotentiale kleiner, bei einem Abstand von mehr als 7 mm kann mit Außenelektroden keine elektrische Aktivität mehr registriert werden. Mit der Abnahme der elektrischen Aktivität geht eine Abnahme der mechanischen Aktivität einher, wie die Versuche mit Oberflächenmarkierung zeigen. Die Abnahme der elektrischen Massenaktivität wird im folgenden mit Dekrement bezeichnet. Die hier angewendete Registriertechnik

läßt keine eindeutige Aussage über die elektrische Aktivität der einzelnen Zellen zu, doch dürfte eine dem "Alles oder Nichts" Gesetz widersprechende Abnahme der Potentialänderungen der Einzelzellen nicht vorliegen, da die Fortleitungsgeschwindigkeit der Erregung über die ganze von ihr erfaßte Bündellänge konstant zu bleiben scheint. Zudem spricht die Weite von 7 mm dagegen. Es wird daher angenommen, daß mit wachsender Entfernung zur Schrittmacherregion weniger Zellen erregt werden. Eine deutliche Abhängigkeit der Ausbreitungsweite von der Dicke der Muskelstreifen, die BURNSTOCK u. PROSSER (1960b) aufzeigen, war hier nicht festzustellen. Auch bei Bündeln von etwa 0,1 mm Durchmesser konnte Erregungsfortleitung festgestellt werden. Solch dünne Bündel konnten allerdings nur auf wenige mm Länge (3 - 5 mm) präpariert werden, so daß hierbei eine Bestimmung der Weite der Erregungsausbreitung nicht durchgeführt werden konnte. Doch scheint die Notwendigkeit der Interaktion zwischen Zellgruppen für die Fortleitung der Erregung, wie BURNSTOCK u. PROSSER (1960b) annehmen, hier weniger von Bedeutung zu sein. Bei Reizung mit lokaler Kaliumapplikation wurde festgestellt, daß die Aktivierungsweite vom Reizort unabhängig ist. Somit sind fixierte Besonderheiten, wie z.B. Leitung innerhalb bindegewebig präformierter Bahnen, als Ursache der Dekrementleitung auszuschließen. Eine Desynchronisation, aufgrund unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit in parallelen Bahnen, die GREVEN (1955, 1956) für die Erregungsleitung im

Dünndarm aufgezeigt hat, scheint nicht vorzuliegen, da weder die Dauer der Potentialänderungen mit zunehmendem Abstand vom Schrittmacher größer wird noch eine Aufsplitterung der Potentialänderungen festzustellen ist.

Als weitere Ursachen der Dekrementleitung kommen unterschiedliche elektrische Erregbarkeit der Zellmembranen oder unterschiedliche elektrische Kopplung der Zellen in Betracht. BÜLBRING et al. (1958) sehen in der Taenia Coli die Refraktärität durch multiple spontane Erregungsbildung als limitierenden Faktor der Erregungsausbreitung an. Dies dürfte hier nicht vorliegen, da die Dekrementleitung auch in Bündeln auftritt, die lediglich von einem Schrittmacher gesteuert werden. Refraktärität durch zu hohe Schrittmacherfrequenz (TOMITA 1967) ist nicht mit dem Befund vereinbar, daß bei lokaler Reizung die Erregungsweite unverändert bleibt, wenn die Reizfrequenz größer ist als die der spontanen Aktionen. OSA und KURIYAMA (1970) erwägen für den Fundus des Meerschweinchenmagens eine mosaikähnliche Verteilung von Muskelzellpopulationen unterschiedlicher elektrischer Erregbarkeit, die eine Limitierung der Erregungsausbreitung bedingen sollen. Sie nehmen ferner an, daß Dehnung durch Depolarisation der Zellen diese Limitierung aufhebt. Indessen wird bei den hier untersuchten Bündeln die physiologische (siehe später) Erregungsweite nicht vergrößert. Außerdem bleibt sie unverändert, wenn die Muskelzellen durch Bespülung mit 5 mMol Kalium-Ringerlösung depolarisiert werden.

Glatte Muskelzellen sind durch Nexus miteinander elektrisch gekoppelt (BARR, BERGER, DEWEY 1968). Der Kopplungsgrad eines Muskels kann variieren. Experimentell kann die Kopplung durch Erhöhung der Osmolarität der Badlösung reversibel aufgehoben werden (BARR et al. 1968). Eine physiologische Variation durchläuft offensichtlich die Muskulatur des Uterus. Die Manifestation der Spontanaktivität des Myometrium ist vom hormonellen Status abhängig: im Östrogen-dominierten Uterus treten gut synchronisierte elektrische und mechanische Aktivität auf, unter dem Einfluß von Progesteron hingegen ist das Myometrium charakterisiert durch asynchrone, lokalisierte elektrische und mechanische Aktivität (CSAPO 1962, 1965). BERGMANN (1968) zeigt, daß im Uterus von kastrierten Ratten sehr wenig Nexus auftreten, während im Östrogen-dominierten Uterus ausgedehnte Membrankontakte zu finden sind. ICHIKAWA u. BORTOFF (1970) finden in Streifen vom Progesteron-dominierten Uterus einen wesentlich höheren elektrischen Innenwiderstand als von Östrogen-dominierten Uterus und führen dies, da die Innenwiderstände der einzelnen Zellen offenbar unverändert sind, auf die unterschiedliche Nexusverteilung zurück.

Dehnung von Muskelbündeln aus der Ringmuskulatur des Froschmagens führt zu einer Erweiterung des aktivierten Bereichs und zu einer Erhöhung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung. Beide Werte ändern sich in etwa demsel-

ben Ausmaß wie die Länge des Bündels, das bedeutet, daß im ungedehnten und gedehnten Zustand identische Abschnitte des Bündels aktiviert werden und die zeitliche Verzögerung, mit der die Erregung identische Abschnitte erreicht, konstant bleibt. Es handelt sich also um Änderungen im physikalischen Sinne. "Physiologische" Aktivierungsweite und Fortleitungsgeschwindigkeit bleiben konstant. Eine gleichsinnige Änderung der Fortleitungsgeschwindigkeit wird von DECK (1964b) für die Purkinjefaser des Schafherzens beschrieben und unter Berücksichtigung weiterer die Fortleitungsgeschwindigkeit bestimmender Faktoren auch auf eine Abnahme des Innenwiderstands zurückgeführt. Letzteres mag dadurch bedingt sein, daß der Innenwiderstand vornehmlich bestimmt wird durch die Nexus und bei Dehnung zwar der Durchmesser der Zellen verringert wird aber die geringere Anzahl der Zellkontakte pro Längeneinheit zu einer Reduktion des Gesamtwiderstandes führt. Die im Magenmuskel gefundene Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit bei Dehnung könnte auf dieselben Zusammenhänge zurückgeführt werden. Die Konstanz der "physiologischen" Aktivierungsweite in verschiedenen Dehnungszuständen des Bündels könnte indessen Hinweis auf eine unterschiedliche elektrische Kopplung der Muskelzellen als Ursache der Dekrementleitung sein. Die Dekrementleitung der elektrischen Aktivität und die damit verbundene Abnahme der mechanischen Aktivität durch Verringerung des aktiven Querschnitts bei lokaler Entstehung der Erregung

(spontan und lokale Reizung) hat große Bedeutung für die Registriertechnik der mechanischen Aktivität. Die übliche Registrierung an den Enden der Muskelstreifen führt lediglich bei sehr kurzen Bündeln zu einer getreuen Wiedergabe der Aktivität, während sie bei längeren Bündeln durch zwischengeschaltete passive Glieder verfälscht wird. Unter Umständen kann dadurch eine "elektromechanische Dissoziation" (AXELSSON 1970) vorgetäuscht werden. Kontraktionen ohne elektrische Aktivität können festgestellt werden, wenn die Ableitelektroden in einem nicht aktiven Bereich liegen und die mechanische Aktivität bis zu den Bündelenden übertragen wird. Elektrische Aktivität in mechanisch "stummen" Bündeln ist festzustellen, wenn die Ableitelektroden im aktiven Bereich liegen, der aber nur einen geringen Anteil der Gesamtlänge des Bündels ausmacht. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß bei der Taenia Coli eine Korrelation zwischen elektrischer und mechanischer Aktivität ebenfalls nur in kurzen Präparaten festgestellt wird (BURNSTOCK et al. 1963). Die photographischen Untersuchungen der mechanischen Aktivität mit Oberflächenmarkierung machen außerdem deutlich, daß "klassische" Versuchsbedingungen (Isometrie und Isotonie) hier zum Scheitern verurteilt sind, auch wenn die äußeren Bedingungen ideal sind. Abb. 9a zeigt eine isometrische Kontraktion, wenn die Konstanz der Bündellänge als Kriterium gewählt wird; indessen finden Bewegungen der Bündelabschnitte statt, die von Ver-

kürzung bis zu passiver Dehnung reichen. Gleiches gilt für isotonische Registrierung an den Muskelenden, wie Abb. 11a zeigt.

Die Untersuchungen zeigen ferner, daß in langen Bündeln mehr als eine Schrittmacherregion auftreten. Die mechanische Gesamtaktivität dieser Bündel ist dann das Ergebnis der von den einzelnen Schrittmachern induzierten regionalen Kontraktionen. GREVEN (1954) beschreibt für den Dünndarm des Meerschweinchens die räumliche Summation als Mechanismus zur Regulierung der Kontraktionsstärke. Dieser Mechanismus ist offenbar auch in der Ringmuskulatur des Froschmagens gegeben, um die Kraftwirkung auf den Mageninhalt zu variieren. Am intakten Muskelring wurden drei Schrittmacherregionen gefunden, die jeweils die benachbarten Muskelpartien kontrollieren. Bei geringer Dehnung des Ringes ist die Aktivität der Schrittmacher asynchron, die Aktivitätsphase eines Schrittmachers fällt in die Ruhephasen der benachbarten Schrittmacher. Daraus resultiert eine geringe kontinuierliche Druckwirkung auf das umschlossene Volumen (Tonus). Die Druckwirkung kann durch Synchronisation der Schrittmacher eines Ringes verstärkt werden. Während die Schrittmacher innerhalb eines Ringes mit nur geringen Frequenzunterschieden aktiv sind, wurde bei Untersuchungen von Bündeln aus der Ringmuskulatur verschiedener Magenregionen ein aboralwärts gerichteter Gradient der Schrittmacherfrequenzen festgestellt. Außerdem wird aboralwärts der Überlappungs-

grad der von den Schrittmachern kontrollierten Regionen größer. Daraus resultiert ein unterschiedlicher Tonus der einzelnen Magenregionen. Er ist im Fundus am niedrigsten und wird pyloruswärts größer. Eine gleichsinnige Aktivitätsverteilung wird von KURIYAMA, OSA und TASAKI (1970) und MAGARIBUCHI et al. (1972) für die Muskelzellen in den Magenregionen des Meerschweinchens beschrieben. Der Magen hat Transportfunktion, daneben ist er aber auch Verdauungsorgan und der Verdauungsprozess erfordert Zeit (CODE und CARLSON 1968). Die Tonusverteilung in den Magenregionen könnte dem Anspruch auf Verhaltung des Chymus genügen. Ausserdem könnten die regionalen Kontraktionen innerhalb der Muskelringe einen Beitrag zur Durchmischung des Mageninhaltes leisten. Für eine gerichtete Bewegung, wie sie die Peristaltik darstellt, könnte eine aboralwärts laufende Synchronisation der Schrittmacher der Muskelringe ausreichen. Die Untersuchungen der Bündel bei verschiedenen Dehnungsstufen zeigen, daß die Schrittmachertätigkeit durch mechanische Beeinflussung gesteigert wird und dadurch im zeitlichen Mittel eine höhere Druckwirkung auf den Mageninhalt ausgeübt werden kann. Ob dies, wie OSA und KURIYAMA (1970) für den Meerschweinchenmagen erwägen, der einzige Peristaltik auslösende Mechanismus ist oder ob weitere, z.B. humorale oder nervale, notwendig sind, kann aus den vorliegenden Befunden nicht geschlossen werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Die spontane Aktivität in Bündeln aus der Ringmuskulatur des Froschmagens ist bei extrazellulärer, bipolarer Ableitung charakterisiert durch schnelle Potentialänderungen, die jeweils einfache phasische Kontraktionen einleiten.

2. Die Potentialänderungen gehen von definierten Abschnitten der Bündel aus, die bevorzugt in drei Regionen am Magenring vorkommen: vorderer und hinterer Mesenterialansatz und Scheitelpunkt der großen Kurvatur. Ihrer Funktion nach sind diese Abschnitte Schrittmacher für die spontane Aktivität.

3. Die mittlere Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung beträgt 15 mm/sec bei 22° C.

4. Der Einflußbereich eines Schrittmachers ist auf wenige Millimeter des Bündels symmetrisch zu beiden Seiten des Schrittmacherabschnitts limitiert.

5. Eine gleichartig begrenzte Erregungsausbreitung wird bei lokaler Reizung der Bündel mit Kalium-Ringerlösung gefunden. Dabei ist die Limitierung unabhängig vom Reizort.

6. Untersuchungen der mechanischen Aktivität einzelner Bündelabschnitte mittels einer Oberflächenmarkierung zeigen, daß die spontane mechanische Aktivität auf dieselben Bündelabschnitte beschränkt ist wie die elektrische Aktivität.

7. Die mechanische Gesamtaktivität langer Bündel ist durch die Tätigkeit mehrerer Schrittmacher (bis zu drei in einem Magenring) bestimmt.

8. Untersuchungen von Bündeln aus verschiedenen Magenregionen zeigen, daß in der Ringmuskulatur von Fundus bis Pylorus Schrittmacher in den angegebenen Positionen auftreten. Die Schrittmacher sind mit unterschiedlichen Frequenzen tätig, die niedrigste Frequenz wird im Fundus, die höchste im Pylorus gemessen.

9. Dehnung von spontan aktiven Bündeln wird mit einer zusätzlichen Kontraktion beantwortet. Die Kontraktion wird von einer Erregung eingeleitet, die von demselben Bündelabschnitt ausgeht, der Schrittmacher für die spontanen Erregungen ist. Bleibt das Bündel im gedehnten Zustand, wird im Vergleich zum ungedehnten Bündel die Schrittmacherfrequenz gesteigert. Die Erregungsausbreitung beschränkt sich auf identische Bündelabschnitte und die Erregung erreicht identische Abschnitte mit etwa der gleichen zeitlichen Verzögerung.

10. Die Ergebnisse werden verglichen mit Befunden, die an anderen glatten Muskeln des Magendarmtrakts erhoben wurden. Es werden mögliche Ursachen für die Limitierung der Erregungsausbreitung, ihre Bedeutung für die Registriertechnik der mechanischen Aktivität und die Bedeutung der spontanen Aktivität für die Magenfunktion diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

ABERG, A.K.G. u. AXELSSON, J. (1965) Some mechanical aspects of an intestinal smooth muscle. Acta physiol. scand. 64, 15-27

AXELSSON, J. (1970) Mechanical properties of smooth muscle, and the relationship between mechanical and electrical activity. In Smooth muscle, ed. by Bülbring, E., Brading, A.F., Jones, A.W. and Tomita, T. Edward Arnold, London, pp. 289-315

AXELSSON, J. u. BÜLBRING, E. (1961) Metabolic factors affecting the electrical activity of intestinal smooth muscle. J. Physiol. 156, 344-356

BARR, L., BERGER, W. u. DEWEY, M.M. (1968) Electrical transmission at the nexus between smooth muscle cells. J. gen. Physiol. 51, 347-368

BARR, L., HEADINGS, V. u. BOHR, D. (1962) Potassium and the recovery of arterial smooth muscle after cold storage. J. gen. Physiol. 46, 19-33

BERGER, W. (1963) Die Untersuchung elektrischer Eigenschaften der glatten Muskulatur des Froschmagens mit Hilfe einer Modifikation der Saccharosetrennwandmethode. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg

BERGER, W. u. BARR, L. (1969) Use of rubber membranes to improve sucrose-gap and other electrical recording techniques. J. Appl. Physiol. 26, 378-382

BERGMANN, R.A. (1968) Uterine smooth muscle fibers in castrate and estrogen-treated rats. J. Cell. Biol. 36, 639-648

BORTOFF, A. (1965) Electrical transmission of slow waves from longitudinal to circular intestinal muscle. Am. J. Physiol. 209, 1254-1260

BOZLER, E. (1938) The action potentials of visceral smooth muscle. Am. J. Physiol. 124, 502-510

BOZLER, E. (1941) Action potentials and conduction of excitation in muscle. Biol. Symp. 3, 95-110

BOZLER, E. (1947) The response of smooth muscle to stretch. Am. J. Physiol. 149, 299-301

BOZLER, E. (1948) Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles. Experientia, 4, 213-218

BÜLBRING, E. (1955) Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. J. Physiol. 128, 200-221

BÜLBRING, E. (1961) Die Physiologie des glatten Muskels. Pflügers Archiv ges. Physiol. 273, 1-17

BÜLBRING, E., BURNSTOCK, G. u. HOLMAN, M. (1958) Excitation and conduction in the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea-pig. J. Physiol. 142, 420-437

BURNSTOCK, G. u. PROSSER, C.L. (1960a) Responses of smooth muscles to quick stretch; relation of stretch to conduction. Am. J. Physiol. 198, 921-925

BURNSTOCK, G. u. PROSSER, C.L. (1960b) Conduction in smooth muscles: comparative electrical properties. Am. J. Physiol. 199, 553-559

BURNSTOCK, G., HOLMAN, M. u. PROSSER, C.L. (1963) Electrophysiology of smooth muscle. Physiol. Rev. 43, 482-527

CODE, C.F. u. CARLSON, H.C. (1968) Motor activity of the stomach. In Handbook of Physiology, Sec 6 Alimentary Canal Vol. IV Motility pp. 1903-1916. Am. Physiol. Soc. Washington, D.C.

CSAPO, A.I. (1962) Smooth muscle as a contractile unit. Physiol. Rev. 42 (suppl.5), 7-33

CSAPO, A.I. u. TAKEDA, H. (1965) Effect of progesterone on the electric activity and intrauterine pressure of pregnant and parturient rabbits. Am. J. Obstet. Gynecol. 91, 221-232

DANIEL, E.E. (1965) The electrical and contractile activity of the pyloric region in dogs and the effect of drugs. Gastroenterology 49, 403-418

DANIEL, E.E. u. IRWIN, J. (1968) — Electrical activity of gastric musculature. In Handbook of Physiology, Sec 6 Alimentary Canal Vol. IV Motility pp. 1969-1984. Am Physiol. Soc. Washington, D.C.

DAWKINS, O. u. BOHR, D. (1960) — Sodium and potassium movement in the excised rat aorta. Am. J. Physiol. 199, 28-30

DECK, K.A. (1964a) — Dehnungseffekte am spontanschlagenden, isolierten Sinusknoten. Pflügers Archiv ges. Physiol. 280, 120-130

DECK, K.A. (1964b) — Änderungen des Ruhepotentials und der Kabeleigenschaften von Purkinje-Fäden bei der Dehnung. Pflügers Archiv ges. Physiol. 280, 131-140

EATON, D.C. (1972) — Potassium ion accumulation near a pacemaking cell of Aplysia. J. Physiol. 224, 421-440

GANSLER, H. (1960) — Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion der glatten Muskulatur. Zeitschrift für Zellforschung 52, 60-92

GILLESPIE, J.S. (1962) — Spontaneous mechanical and electrical activity of stretched and unstretched intestinal smooth muscle cells and their response to sympathetic-nerve stimulation. J.Physiol. 162, 54-75

GOLENHOFEN, K. (1970) Slow rhythms in smooth muscle (Minute rhythm). In Smooth muscle. ed. by Bülbring, E., Brading, A.F., Jones, A.W. u. Tomita, T. Edward Arnold, London, pp. 316-342

GOODFORD, P.J. u. HERMANSEN, K. (1961) Sodium and potassium movements in the unstriated muscle of the guinea-pig taenia coli. J. Physiol. 158, 426-448

GREVEN, K. (1954) Über den Mechanismus der Regulierung der Kontraktionsstärke beim glatten Muskel durch tetanische und quantitative (räumliche) Summation. Zeitschrift für Biologie 106, 377-385

GREVEN, K. (1955) Erregungsbildung und Erregungsleitung am Meerschweinchendünndarm nebst ihrer Beeinflussung durch vegetative Mimetica. Zeitschrift für Biologie 108, 65-80

GREVEN, K. (1956) Über die Erregungsleitung am Meerschweinchendünndarm nach Untersuchung mit Differentialelektroden. Zeitschrift für Biologie 108, 412-430

HABEREY, M., WOHLFARTH-BOTTERMANN, K.E. u. STOCKEM, W. (1969) Pinocytose und Bewegung von Amöben. VI. Mitteilung: Kinematographische Untersuchungen über das Bewegungsverhalten der Zelloberfläche von Amoeba proteus. Cytobiol. 1, 70-84

HOLMAN, M. (1968) Introduction to electrophysiology of visceral smooth muscle. In Handbook of Physiology, Sec 6 Alimentary Canal Vol. IV Motility pp. 1665-1708. Am. Physiol. Soc. Washington, D.C.

ICHIKAWA, S. u. BORTOFF, A. (1970) Tissue resistance of the progesterone-dominated rabbit myometrium. Am. J. Physiol. 219, 1763-1767

KOBAYASHI, M., NAGAI, T. u. PROSSER, C.L. (1966) Electrical interaction between muscle layers of cat intestine. Am. J. Physiol. 211, 1281-1291

KOBAYASHI, M., PROSSER, C.L. u. NAGAI, T. (1967) Electrical properties of intestinal muscle as measured intracellularly and extracellularly. Am. J. Physiol. 213, 275-286

KURIYAMA, H. (1970) Effect of ions and drugs on the electrical activity of smooth muscle. In Smooth muscle, ed. by Bülbring, E., Brading, A.F., Jones, A.W. u. Tomita, T. Edward Arnold, London, pp. 343-395

KURIYAMA, H., OSA, T. u. TASAKI, H. (1970) Electrophysiological studies of the antrum muscle fibers of the guinea-pig stomach. J. Gen. Physiol. 55, 48-62

LANGE, G., LU, H.-H., CHANG, A. u. BROOKS, C.McC. (1966) Effect of stretch on the isolated cat sinoatrial node. Am. J. Physiol. 211, 1192-1196

MAGARIBUCHI, T., OHBU, T., SAKAMOTO, Y. u. YAMAMOTO, Y. (1972)
Some electrical properties of the slow potential changes recorded from the guinea-pig stomach in relation to drug actions.
Jap. J. Physiol. 22, 333-352

OSA, T. u. KURIYAMA, H. (1970)
The membrane properties and decremental conduction of excitation in the fundus of the guinea-pig stomach.
Jap. J. Physiol. 20, 626-639

PAPASOVA, M.P., NAGAI, T. u. PROSSER, C.L. (1968)
Two-component slow waves in smooth muscle of cat stomach.
Am. J. Physiol. 214, 695-702

PROSSER, C.L. u. BORTOFF, A. (1968)
Electrical activity of intestinal muscle under in vitro conditions.
In Handbook of Physiology, Sec. 6 Alimentary Canal Vol. IV Motility, pp. 2025-2050. Am. Physiol. Soc. Washington, D.C.

SATO, A. (1960)
Electrophysiological studies on the working mechanism of muscle walls of the stomach.
Jap. J. Physiol. 10, 359-373

SCHATZMANN, H.-J. (1964)
Erregung und Kontraktion glatter Vertebratenmuskeln.
Ergebnisse der Physiologie 55, 28-130

SHUBA, M.F. (1961)
Electrotonus in smooth muscle.
Biofizika 6, 52-60

SHUBA, M.F. (1965)
Electrical properties of smooth muscle.
Biofizika 10, 64-71

STÄMPFLI, R. u. WESTERHEIDE, G. (1959) Die Verwendung eines Bündels aus der Ringmuskulatur des Froschmagens zur Untersuchung der Eigenschaften glatter Muskelfasern. Helv. Physiol. Acta 17, C 42

TOMITA, T. (1967) Spike propagation in the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli. J. Physiol. 191, 517-527

TOMITA, T. (1970) Electrical properties of mammalian smooth muscle. In Smooth muscle, ed. by Bülbring, E., Brading, A.F., Jones, A.W. u. Tomita, T. Edward Arnold, London, pp. 197-243

TRAUTWEIN, W. u. KASSEBAUM, D.G. (1961) On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart. J. Gen. Physiol. 45, 317-330

Herrn Prof. Dr. med. W. BERGER danke ich für die Überlassung und geduldige Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Dem Sprecher des SFB 38 "Membranforschung", Herrn Prof. Dr. med. R. STÄMPFLI herzlichen Dank für hilfreichen Rat und anregende Diskussionen.

Die vorliegende Arbeit wurde durch den Sonderforschungsbereich 38 "Membranforschung" gefördert.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Steueroberrats Paul Dahl und seiner Frau Anni geb. Bellaire wurde ich, Gerhard Dahl, am 17.2.1947 in Homburg geboren. Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Schwarzenacker. Ab 1957 setzte ich im Realgymnasium Homburg meine Schulausbildung fort, die ich 1966 mit dem Abitur abschloß. Im Sommer-Semester 1966 nahm ich an der Universität des Saarlandes das Medizinstudium auf und legte hier 1967 das Vorphysikum und 1969 das Physikum ab. Das Studium schloß ich am 18.7.1972 mit dem Staatsexamen ab. Mit meiner Doktorarbeit begann ich 1970 am 1. Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes. Seit September 1972 bin ich in demselben Institut in der Abteilung Membrankontakte als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig.